

La défense de l'organisme

par la

cholestérine

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 21 Décembre 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert-Auguste-Henri BUISSON

Né le 9 Août 1908 à COSNE-sur-LOIRE (Nièvre)

INTERNE DES ASILES

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

EX-PRÉPARATEUR DE TRAVAUX

DIPLOMÉ DE MÉDECINE LÉGALE ET PSYCHIATRIE

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE

Examineurs de la Thèse :	{	MM. ROBERT, professeur.....	Président
		SANTENOISE, professeur...	Juges.
		SIMONIN, agrégé.....	
		Docteur HAMEL.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

ANC. IMPRIMERIE VAGNER, 3, RUE DU MANÈGE

1933

La défense de l'organisme

par la

cholestérine

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 21 Décembre 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert-Auguste-Henri BUISSON

Né le 9 Août 1908 à COSNE-sur-LOIRE (Nièvre)

INTERNE DES ASILES

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

EX-PRÉPARATEUR DE TRAVAUX

DIPLOMÉ DE MÉDECINE LÉGALE ET PSYCHIATRIE

DIPLOMÉ D'HYGIÈNE

Examineurs de la Thèse :	{	MM. ROBERT, professeur.....	<i>Président</i>
		SANTENOISE, professeur...	<i>Juges.</i>
		SIMONIN, agrégé.....	
		Docteur HAMEL.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

ANC. IMPRIMERIE VAGNER, 3, RUE DU MANÈGE

1933

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I ☉

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I ☉; WEISS, O *, I ☉;
BOUIN, O *, I ☉; ANCEL, *, I ☉; GARNIER, *, I ☉;
MAGÉ, *, I ☉; P. PARISOT, O *, I ☉.

Professeurs

Anatomie pathologique.....	M. L. HOCHÉ, O *, I ☉.
Clinique médicale.....	M. G. ETIENNE, O *, I ☉.
Physique.....	M. DUFOUR, *, I ☉.
Clinique des malad. syphil. et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I ☉.
Clin. de chir. infantile et d'orthopéd.	M. R. FRÉLICH, *, I ☉.
Physiologie.....	M. M. LAMBERT, *, I ☉.
Clinique obstétricale et accouchem.	M. A. FRUHHNSHOLZ, O *, I ☉.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie....	M. P. JACQUES, *, I ☉.
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, O *, I ☉.
Histologie.....	M. R. COLLIN, *, I ☉.
Anatomie descriptive.....	M. M. LUCIEN, *, I ☉.
Clinique chirurgicale.....	M. G. MICHEL, *, I ☉.
Clinique médicale.....	M. L. RICHON, *, I ☉.
Chimie médicale.....	M. H. ROBERT, *, I ☉.
Thérapeutique.....	M. M. PERRIN, *, I ☉.
Hygiène et médecine préventive.....	M. J. PARISOT, O *, I ☉.
Clinique chirurgicale.....	M. HAMANT, *, I ☉.
Clinique ophtalmologique.....	M. P. JEANDELIZE, *, A ☉.
Hydrologie.....	M. SANTENOISE, *, A ☉, *
Clinique des maladies des enfants....	M. L. CAUSSADE, *, I ☉.
Bactériologie.....	M. DE LAVERGNE, *, I ☉.
Histoire naturelle et parasitologie....	M. G. THIRY, *, I ☉.

Chargés de cours complémentaires

Enseig. social de la tuberculose (1)...	M. J. PARISOT, O *, I ☉, profes.
Clinique des malad. tuberculeuses (1)	M. M. PERRIN, *, I ☉, professeur.
Pharmacologie.....	M. M. PERRIN, *, I ☉, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses..	M. P. SIMONIN, I ☉, agrégé.
Pathologie générale.....	M. P. SIMONIN, I ☉, agrégé.
Clin. gynécolog. et Patholog. externe.	M. A. BINET, *, I ☉, agrégé.
Pro-pedeutique chirurgicale.....	M. GUILLEMIN, A ☉, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses...	M. DE LAVERGNE, *, I ☉, profes.
Cours d'embryologie et d'histologie...	M. WATRIN, *, I ☉, agrégé.
Médecine opératoire.....	M. M. BARTHÉLEMY, *, I ☉, agr.
Electrothérapie et radiologie.....	M. G. LAMY, *, I ☉, agrégé.
Accouchements (cours théorique)....	M. JOB, *, I ☉, agrégé libre.
Obstétrique.....	M. VERMELIN, *, A ☉, agrégé.
Clinique propédeutique médicale.....	M. DROUET, A ☉, agrégé.
Anatomie et médecine légale.....	M. MUTEL, *, I ☉, agrégé.
Pathologie interne.....	M. ABEL, *, A ☉, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. HAMEL, *, docteur.
Education physique.....	M. L. MERKLEN, A ☉, docteur.
Clinique neurologique.....	M. MICHON, docteur.

Agrégés en exercice

M. BARTHÉLEMY, *, I ☉.	M. GUILLEMIN, A ☉.
M. LAMY, *, I ☉.	M. ABEL, *, I ☉.
M. MUTEL, *, I ☉.	M. DROUET, A ☉.
M. WATRIN, *, I ☉.	M. P. SIMONIN, I ☉.
M. VERMELIN, *, A ☉.	M. BINET, *, I ☉.

Agrégés libres

M. GROSS, *, I ☉.	M. L. JOB, *, I ☉.
M. S. RÉMY, I ☉.	M. M. FAIRISSE, I ☉.
M. BUSQUET, I ☉.	M. TRIBOLET, I ☉, secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

(2) La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES PARENTS

Faible hommage de piété filiale et de tendre reconnaissance pour les lourds sacrifices qu'ils se sont toujours imposés pour moi.

A MA FEMME

Témoignage de ma profonde affection.

A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

Je dédie ce modeste travail.

AU DOCTEUR MAURICE PAYSANT

Chef des travaux de Chimie biologique

Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a toujours témoigné une vive et profonde amitié.

C'est lui qui nous a orienté vers la carrière médicale et qui, pendant toutes nos études, n'a cessé de nous prodiguer les conseils les plus éclairés.

Si les mots ne peuvent que bien faiblement lui exprimer nos sentiments de parfaite reconnaissance, du moins serions-nous heureux qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre travail.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROBERT

*Professeur de Chimie biologique
Chevalier de la Légion d'honneur*

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. SANTENOISE

*Professeur d'Hydrologie et de Climatologie
Inspecteur général des Services administratifs
au Ministère de l'Intérieur
Médecin des Asiles
Chevalier de la Légion d'honneur*

**MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
P. SIMONIN**

*Chargé du Cours de Pathologie générale
et de Médecine expérimentale
Médecin de l'Hôpital-Sanatorium Villemin*

MONSIEUR LE DOCTEUR J. HAMEL

*Chargé du Cours des Maladies mentales
Médecin des Asiles
Chevalier de la Légion d'honneur*

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études, nous remplissons un agréable devoir en rendant hommage à tous les Maîtres qui ont contribué à notre formation médicale et psychiatrique.

Nous avons eu l'honneur d'être admis depuis trois années, en qualité de préparateur des travaux délégué au Laboratoire de Chimie biologique, que dirige M. le Professeur Robert. Grâce à la haute science de notre Maître, égalée seulement par sa modestie et sa grande bonté, nous avons pu bénéficier de son constant appui scientifique et moral. Qu'il veuille bien recevoir ici le témoignage de notre profonde reconnaissance, pour le grand honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de notre thèse.

Toute notre gratitude est acquise à M. le Professeur Santenoise qui, malgré d'absorbantes recherches et de multiples occupations, a eu la bienveillance de s'intéresser à notre travail.

Que M. le Professeur agrégé Simonin, dont nous nous félicitons d'avoir été l'élève et qui a bien voulu consentir à juger notre thèse, reçoive l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Nous sommes heureux de remercier doublement, à la fois comme juge et comme médecin chef des

Asiles, M. le Docteur Hamel, chargé du cours des maladies mentales à la Faculté, qui le premier, lors de la préparation de notre diplôme de Médecine légale, nous a initié aux mystères de la Psychiâtrie et dont l'enseignement si vivant laissera en nous un souvenir admiratif.

Notre reconnaissance va ensuite à tous nos Maîtres de l'Asile de Maréville :

Au Docteur Privat de Fortunié, dans le service duquel nous avons l'honneur d'être interne depuis huit mois et qui, au chevet des malades, s'est largement dépensé, nous faisant ainsi bénéficier de sa grande expérience clinique;

Aux Médecins chefs de l'Asile, M. Aubry, M^{lle} Cullerre et M. Porcher, qui ont toujours fait preuve, à notre égard, de la plus bienveillante des sollicitudes.

Que ce modeste travail, qui inaugure notre carrière médicale, soit, pour tous nos Maîtres et Chefs de travaux de la Faculté, un témoignage sincère de notre vive reconnaissance pour l'enseignement si complet qu'ils nous ont journellement prodigué.

Pour tous les Internes, nos amis Geney, Courtier, Lalanne, Ramée, Passebois, Royer, Mignardot, Aubry et M^{lle} Huck, une marque d'excellents souvenirs et de bonne camaraderie.

INTRODUCTION

De très nombreuses publications ont paru sur la cholestérine, depuis sa découverte par CONRADI, en 1775. Tant en France qu'à l'étranger, une littérature prodigieuse a essayé de préciser le rôle de ce corps qui ne cesse d'être à l'ordre du jour depuis une vingtaine d'années. Un volume, si gros fut-il, ne suffirait pas à exposer, avec une ampleur suffisante, une question aussi complexe et aussi touffue à laquelle des bibliothèques entières ont été consacrées.

Cependant si tout le monde, à l'heure actuelle, parle ou entend parler de cholestérine, il est beaucoup de personnes qui ne possèdent sur elle que de vagues notions, aucun ouvrage classique ne donnant les précisions nécessaires à ce sujet, et pourtant la cholestérine prend de jour en jour une importance de plus en plus grande, au fur et à mesure que l'on s'aperçoit du rôle prépondérant qu'elle joue, tant en Physiologie qu'en Pathologie générale.

Aussi avons-nous voulu, dans un mémoire médical français, non pas essayer de résumer tous les travaux, car ils sont trop nombreux, mais tout simplement établir un schéma de la question telle qu'elle se

présente en 1933. Malheureusement, comme disait LA BRUYÈRE : « Tout est dit et l'on vient trop tard, depuis plus de sept mille ans qu'il y a des hommes et qui pensent. » C'est pourquoi ce résumé n'a pas la prétention d'apporter des faits nouveaux mais tout simplement d'offrir, à l'activité de chercheurs consciencieux voulant travailler sur des assises sérieuses, un terrain résistant et de vastes horizons.

Nous n'avons fait que de reprendre les différentes publications, en y joignant notre modeste contribution personnelle, et les commenter dans un ordre d'idées toujours identique à lui-même.

Claude BERNARD disait : « Le microbe n'est rien, le terrain est tout. » C'est ce que nous voudrions essayer de poser en principe, en faisant accorder à la cholestérine un rôle primordial dans la défense de l'organisme.

DIVISION DU TRAVAIL

I. — Dans la première partie, nous ferons un exposé chimique, aussi succinct que possible, dans lequel nous étudierons :

- a) Les propriétés physico-chimiques;
- b) Les isomères et les dérivés de la cholestérine;
- c) Sa caractérisation chimique et biologique;
- d) Son dosage.

II. — Dans la seconde partie, nous traiterons du rôle biologique de la cholestérine en général. Après une revue rapide de la répartition de cette substance dans la nature nous essayerons, tout en critiquant son origine endogène, d'expliquer son métabolisme en nous appuyant sur ses différentes propriétés antitoxiques précédemment traitées.

III. — Dans la troisième partie, nous exquiseerons le cycle de la cholestérinémie, mentionnant simplement les conclusions auxquelles ont abouti les nombreux auteurs, qui se sont occupés de la question, dans les différentes maladies.

IV. — Enfin dans la quatrième partie, qui posera de ce fait nos conclusions, nous traiterons du rôle de ce corps en thérapeutique générale, opposant ainsi deux grands tableaux cliniques :

L'un avec hypercholestérimie, dont le type le plus remarquable est la goutte;

L'autre avec hypocholestérimie, représenté par la tuberculose.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE

La cholestérine, composé chimique absolument défini mais dont la formule se trouve encore discutée, se présente sous forme d'un corps blanc, inodore, sans saveur, onctueux au toucher.

Sa formule a été très longtemps en contestation, malgré les innombrables ouvrages parus à ce sujet.

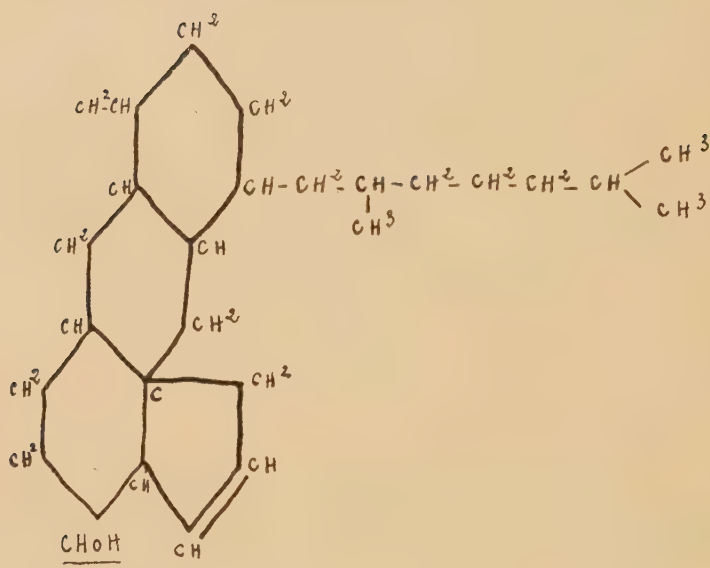
Aujourd'hui, depuis les travaux de WINDAUS (1), on admet comme parfaitement démontrée la formule brute : $C^{27}H^{46}O$, qu'il exprimait par la formule développée suivante : voir première formule.

Tout récemment, le Professeur VAVON, de Nancy (2), tout en gardant la même formule brute : $C^{27}H^{46}O$, prouve que la formule développée doit être la suivante : voir deuxième formule.

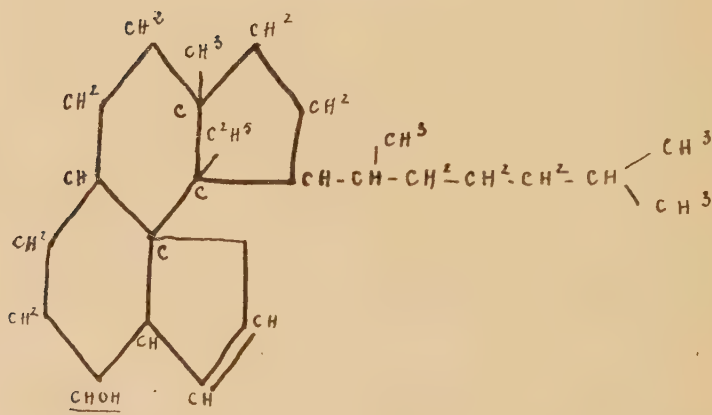
(1) LEWKOWITSCH. *Huiles et Graisses*.

(2) VAVON. Thèse de doctorat ès Sciences. Nancy, octobre 1932.
— M^{lle} JAKUBOWICZ. *Isomérisie des cholestanols et de leurs dérivés halogénés*.

PREMIÈRE FORMULE



DEUXIÈME FORMULE



Nous serons volontairement bref, renvoyant le lecteur, pour plus de détails, à la thèse citée plus haut.

Nous voyons, par conséquent, que la cholestérine possède une fonction alcool (CHOH) démontrée par BERTHELOT, c'est-à-dire que, chauffée avec les acides, elle donne des éthers (cet alcool est un alcool secondaire).

Elle possède une double liaison (WISLICENUS et MOLDENHAUER), car elle peut s'additionner une molécule de brome et ce dérivé, traité par le zinc ou l'amalgame de sodium, redonne la cholestérine.

D'autres auteurs, MOLINARI et FENAROLI, ont prétendu trouver une autre double liaison, ce qui est démontré inexact à l'heure actuelle.

Nous venons de voir que la cholestérine possédait une fonction alcool et, pour se conformer aux règles de Chimie organique et aux résolutions du Congrès de Chimie de Londres de 1909, on doit la nommer cholestérol. Au cours de ce travail, nous conserverons néanmoins la dénomination cholestérine, plus répandue et beaucoup plus familière aux biologistes.

La cholestérine ne fait partie d'aucun groupe chimique (albuminoïdes, hydrates de carbone, graisses). Cependant on la range communément dans le groupe des lipides, groupe hétérogène très mal défini, groupe plus biologique que chimique, renfermant des substances présentant, avec les graisses, une certaine analogie et ayant la propriété d'être solubles dans les mêmes dissolvants ordinaires (alcool, éther, chloro-

forme, tétrachlorure de carbone, éther de pétrole, benzine, etc...).

Passant volontairement sur l'historique de la question présentée dans de très nombreux travaux, nous étudierons immédiatement les propriétés de la cholestérine.

Solubilité. — Totalelement insoluble dans l'eau, même acidulée et alcalinisée, la cholestérine flotte à sa surface. On parvient cependant à la mettre en solution colloïdale où elle est électronégative (PORGES et NEUBAUER) ; elle est soluble dans l'éther sulfurique, plus à chaud qu'à froid dans le benzène, beaucoup plus dans le chloroforme, la pyridine, l'éther acétique et le sulfure de carbone, moins dans l'alcool éthylique froid, l'éther de pétrole, l'acétone, l'alcool méthylique. Elle est soluble aussi dans les sels alcalins des acides gras, la paraldéhyde, les acides butyrique, valérique, caproïque et caprylique (BENEKE). Soluble également dans les acides et sels biliaires, surtout additionnée de savon (taurocholate, cholate, glycocholate, désoxycholate de soude, ce dernier sel possède un pouvoir dissolvant dix fois supérieur à celui des autres corps).

Cristallisation. — La cholestérine cristallise de deux façons différentes, suivant le solvant employé et, comme nous le verrons plus loin, DÉNIGÈS a judicieusement appliqué ces formes différentes de cristallisation à un mode de recherche microscopique de ce corps :

a) *En tablettes.* — Tables rhombiques transparentes, larges et minces, dentelées sur les bords. C'est l'aspect classique, celui qu'elle revêt lorsqu'on la fait cristalliser dans l'alcool ou l'acétone et que le solvant est évaporé : c'est la cholestérine hydratée.

b) *En aiguilles.* — Belles aiguilles blanches, soyeuses, prismatiques et enchevêtrées, tel est son mode de cristallisation dans les solutions étherées, chloroformiques, benzéniques, acétiques : c'est la cholestérine anhydre. Remarquons — fait bizarre — qu'on obtient, par sublimation, de la cholestérine hydratée.

Constantes physiques. — Suivant les ouvrages, le point de fusion varie entre 145 et 148°5; ceci tient à la difficulté de se procurer de la cholestérine réellement pure. Son poids spécifique est de 1046.

La cholestérine est optiquement active et fait dévier à gauche le plan de polarisation (WINDAUS) :

$$(\alpha) \frac{15^\circ}{D} = - 31^\circ 12$$

Chauffée à 350° pendant une heure, elle devient fortement dextrogyre; chauffée avec précaution, sous la pression ordinaire, la cholestérine se volatilise sans décomposition; dans le vide, elle distille facilement sans altération.

Vers 300-320°, elle produit un abondant dégagement d'hydrogène en présence de catalyseur (fer

ou zinc), persistant dans la cholestérine retirée du jaune d'œuf, la cholestérine absolument pure ne donnant pas cette réaction.

En ajoutant du brôme à une solution de cholestérine, il se produit du dibromure de cholestéryle, produit d'addition dû à la double liaison.

La cholestérine se dissout dans l'acide sulfurique concentré.

Chauffée avec de la chaux sodée, elle ne donne pas d'acide gras. Elle fait partie des résidus dits « insaponifiables » des graisses.

L'air et la lumière ont une action très nette sur la cholestérine : le point de fusion s'abaisse, la solubilité est considérablement modifiée, les réactions colorées deviennent incertaines et, si cette action est prolongée, les cristaux prennent une teinte jaune que l'on doit rapporter à la formation de corps voisins (oxycholestérine, métacholestérine et isocholestérine).

La cholestérine se réduit difficilement et toutes les méthodes habituelles d'hydrogénation échouent. Cependant, en traitant une solution de cette substance dans l'alcool amylique par le sodium, WILENKO et MOTILEWSKI ont obtenu la dihydrocholestérine, alcool ressemblant à la coprostérine.

Isomères et dérivés de la cholestérine. — Il est facile de concevoir qu'une molécule aussi complexe que celle de la cholestérine puisse présenter différents arrangements des atomes qui la composent et qu'il puisse exister une très grande quantité d'isomères de la cholestérine et de ses dérivés.

Pour en donner une idée, il existe théoriquement 2^8 isomères, soit 256 isomères pour la cholestérine et autant pour chacun de ses dérivés; cette étude nous entraînerait trop loin et dépasserait le cadre de notre sujet.

Citons simplement, comme mémoire, l'oxycholestérine, la métacholestérine et l'isocholestérine qui accompagnent presque toujours la cholestérine.

Stérines végétales et animales. —

A côté de la cholestérine et de ses trois principaux dérivés, plus ou moins admis qui relèvent du règne animal (zoostérine), il existe des cholestérines végétales qui portent le nom générique de phytostérine et que l'on peut diviser en :

a) *Sitostérine* ou cholestérine des plantes, abondamment répandue dans tous les fruits ou graines et qui se trouve également dans le sol (à l'état d'éther).

Un grand nombre d'alcools ayant la même composition ont été décrits sous des noms différents : caulostérol, hydrocarotol, amycol, agrostérol, ergostérol;

b) *Brassicastérine*, qui existe dans l'huile de colza.

c) *Stigmastérine*, dans la fève de Calabar, le beurre de cacao et d'autres corps gras.

La cholestérine paraît aussi jouer un rôle dans les huiles minérales. Selon la théorie d'ENGLER-HÆFFER, ce seraient les animaux, marins en particulier, amoncelés en des failles du globe qui, comme les végétaux ont fourni la houille, auraient formé ces masses

d'huile toutes optiquement actives. Et cette activité optique serait due à la cholestérine très stable que possédaient tous ces animaux.

Dans toutes les huiles extraites des poissons de mer, on trouve toujours de la cholestérine, et souvent en quantité très notable.

Coprostérine. — Cet alcool se forme par la réduction, dans la cholestérine, de la bile par les bactéries intestinales; aussi la trouve-t-on en quantité considérable dans les fèces, dans les corps gras récupérés des eaux d'égouts et des gadoues.

KÆNIG et SCHULCKEBIER l'ont également trouvé en assez grandes proportions, dans les excréments des animaux alimentés de pois, de maïs, de tourteaux, de coprah ou coco, ce qui indiquerait que la phytostérine est également réduite à l'état de coprostérine par l'acte digestif.

Le mot coprostérine a remplacé les anciens mots d'excrétine et de stercorine.

Dans le méconium comme dans l'intestin des animaux en hibernation, la cholestérine n'est pas transformée en coprostérine. De même, on ne trouve plus de coprostérine dans les fèces, au bout d'un certain temps de régime lacté pur.

Comment caractériser la cholestérine ? — On peut la caractériser de trois manières différentes : chimiquement, microchimiquement et par ses réactions de coloration.

a) *Réactions chimiques pures.* Nécessitent toutes

une mise en œuvre longue et délicate et ne peuvent être pratiquées que dans un laboratoire. Nous n'en parlerons pas.

b) *Microchimie*. Différentes méthodes, une seule à retenir : celle de DÉNIGÈS.

DÉNIGÈS rappelle brièvement, dans son mémoire, les deux modes de cristallisation différents de la cholestérine et, grâce à l'action des dissolvants miscibles, en combinant le grand pouvoir dissolvant de certains d'entre eux à la lenteur d'évaporation des autres, il arrive à la méthode suivante :

Il appelle la mixture chloroformo-acide-acétique : CA (2cc. chloroforme + 1 cc. $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) qui fournit des aiguilles de cholestérine anhydre et CE la mixture CHCl_3 2 cc. + $\text{C}^2\text{H}_5\text{OH}$ 1 cc. qui donne les lames rhombiques classiques.

On place sur une lame de verre porte-objet quelques parcelles (2 à 3 milligrammes suffisent presque toujours) du produit de raclage de la substance à essayer ou le grain de sable, supposé d'origine biliaire, pulvérisé ou écrasé.

Sur ces parcelles on dépose d'abord une goutte de CA (prélevée en plongeant dans ce solvant, sur une longueur de 10 à 12 millimètres, l'effilure d'une baguette de verre); on constate que cette gouttelette s'étale d'abord puis, comme un caoutchouc circulaire tendu qui se resserre, se rétrécit pour constituer une très fine gouttelette centrale. Cette dernière s'évapore bientôt et, en moins d'une minute, on peut examiner la préparation à sec et à un faible grossissement. On

doit apercevoir les aiguilles, plus ou moins groupées ou enchevêtrées.

Ce résultat obtenu, on apporte sur le résidu une gouttelette de CE, juste assez pour l'humecter sans excès notable. On laisse évaporer à la température ordinaire et on examine le dernier résidu après cinq minutes au moins ou de préférence après une minute d'abandon à l'air libre.

On observe alors, toujours à sec et à un plus fort grossissement que précédemment, les lames dentelées et les rhombes entaillés, souvent superposés et enchevêtrés de cholestérine hydratée.

La succession de ces deux sortes si différentes de cristaux, d'une réalisation si facile qu'on peut la considérer comme immanquable, est absolument spécifique de la cholestérine (même avec quelques centièmes de milligramme).

On peut compléter cette méthode par la coloriscopie, de la façon suivante : la lame porte-objet qui a servi aux opérations précédentes, étant inclinée au-dessus d'un petit verre à expérience, on lixivie avec 15 à 20 gouttes de chloroforme (comptées avec un tube de verre effilé) le résidu laissé finalement sur cette lame par le solvant CE.

Le liquide de lixivation, auquel on ajoute celui qui provient du lavage du verre avec 20 gouttes de chloroforme, est introduit dans un tout petit tube à essais de 5 millimètres environ de diamètre extérieur. On ajoute à cette solution à peu près son volume, ou mieux, un peu moins d'acide sulfurique concentré; on agite le contenu du tube par petites secousses pro-

longées pendant près d'une minute, de façon à mettre en contact les couches chloroformique et sulfurique; au bout de ce temps, on les laisse se séparer (ce qui est à peu près instantané) et on porte dans la couche chloroformique la pointe effilée d'un agitateur, plongé sur une longueur de 2 à 3 millimètres au plus, dans de l'anhydride acétique. Cette couche doit prendre rapidement une coloration rose ou carmin très nette, même avec 1 centième de milligramme de cholestérine.

c) *Réactions de coloration.* La cholestérine est décèlable par de très nombreuses réactions de coloration, toutes pouvant être utilisées par le biologiste. Nous ne citerons que les plus intéressantes et les plus spécifiques :

1° Réaction de SALKOWSKI, 1872;

2° Réaction de LIEBERMANN et BURCHARD,
1885 et 1889;

3° Réaction de DÉNIGÈS, 1903;

4° Réaction de GOLODETZ, 1908;

5° Réaction de HEINTZ, 1908;

6° Réaction de GONZALÈS, 1916;

7° Réaction de KAHLENBERG, 1922.

1° RÉACTION DE SALKOWSKI (1872)

Si on dissout quelques centigrammes de cholestérine dans 2 centimètres cubes de chloroforme et que l'on y ajoute un volume égal d'acide sulfurique concentré, la solution chloroformique se colore très

rapidement en rouge sang, en passant très lentement au « rouge cerise pourpre », cette couleur étant stable.

L'acide sulfurique, sous la couche chloroformique, présente une belle fluorescence verte. Il est nécessaire d'employer des réactifs aussi anhydres que possible, car la coloration rouge de la couche chloroformique disparaît lorsqu'elle est mise expérimentalement en présence de traces d'humidité apportées par les réactifs.

Si l'on verse goutte à goutte l'acide sulfurique, présentant la fluorescence verte, dans un verre à pied contenant de l'acide acétique cristallisable, on obtient une solution violette ou rose suivant le temps de contact entre les deux acides, la fluorescence persiste toujours.

La réaction de PETTENKOFFER, des acides biliaires, est donc proche de la réaction de SALKOWSKI; cependant le terme final de la réaction de PETTENKOFFER, versé dans de l'acide acétique, ne donne pas la même nuance.

2° RÉACTION DE LIEBERMANN ET DE BURCHARD (1885 ET 1889)

Prendre 5 centimètres cubes de solution chloroformique de cholestérine, 2 centimètres cubes d'anhydride acétique et ajouter goutte à goutte, en refroidissant, 0 cc. 1 d'acide sulfurique concentré pur. Une coloration rose se produit, passe au violet, puis au bleu, enfin au vert, coloration qui est obtenue normalement au bout d'un quart d'heure et qui reste stable pendant une dizaine de minutes.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de cholestérine; c'est une réaction d'une très haute valeur, qui permet de doser la totalité de la cholestérine mais qui est, par contre, malheureusement soumise à l'influence de la lumière, du temps qu'elle met à se produire, de la température et des réactifs (le chloroforme anesthésique ne peut convenir, celui utilisé doit être lavé à l'eau et redistillé sur du chlorure de calcium).

3° RÉACTION DE DÉNIGÈS (1903)

DÉNIGÈS (1) a signalé une combinaison intéressante de ces deux réactions.

On agite 2 centimètres cubes de solution de cholestérine dans le chloroforme, avec la moitié de son volume d'acide sulfurique (de $D = 1,76$), en secouant vivement le tube pendant au moins une demi-minute. Si la cholestérine est à dose supérieure à 0 gr. 30 par litre, on observe en premier lieu la réaction de SAL-KOWSKI.

Quoi qu'il en soit, on fait tomber dans la couche chloroformique surnageante de 1 à 5 gouttes d'anhydride acétique (la quantité à ajouter est proportionnelle à la dose de cholestérine, c'est-à-dire à l'intensité de la teinte prise dans le chloroforme). On secoue légèrement le tube et il se développe une magnifique teinte carmin, tirant aisément sur le violet

(1) DÉNIGÈS. *Bulletin de la Société Pharm.*, t. 43, p. 33, Bordeaux, 1903.

lorsqu'on augmente la proportion d'anhydride acétique. Quant à l'acide sulfurique sous-jacent, il prend une teinte rouge sang qui tranche manifestement sur celle de la couche chloroformique. D'après DÉNIGÈS, cette réaction l'emporte nettement en sensibilité sur celle de LIBERMANN et de SALKOWSKI; elle permet de caractériser sûrement 2 centièmes de milligramme de cholestérine en dissolution dans 1 centimètre cube de chloroforme.

4° RÉACTION DE GOLODETZ (1908)

Les cristaux de cholestérine prennent une coloration brun noir, si on les recouvre d'un mélange de cinq parties d'acide sulfurique concentré et de trois parties d'une solution de formol à 30 %. (Les éthers de la cholestérine ne donnent pas cette réaction.)

5° RÉACTION DE HEINTZ (1908)

Les cristaux de cholestérine, traités par SO_4H^2 concentré contenant une petite quantité d'iode, prennent une coloration violette, bleue, verte, puis rouge. (Cette réaction est plus spécialement destinée à déceler microchimiquement la cholestérine.)

6° RÉACTION DE GONZALÈS (1916)

Si on ajoute, à 1 centimètre cube de solution chloroformique de cholestérine à 1%, 3 gouttes de chloral anhydre, on obtient ainsi une coloration rouge après cinq minutes. Les éthers de la cholestérine ne donnent cette réaction qu'au bout de trois quarts d'heure.

7° RÉACTION DE KAHLENBERG (1922)

La cholestérine, dissoute dans le trichlorure d'arsenic, donne une coloration rose passant au rouge cerise.

L'isocholestérine fournit, dans les mêmes conditions, une solution bleu cobalt passant au violet, au pourpre, puis au vert.

Les phytostérines donnent une solution incolore.

Les colorations obtenues disparaissent par l'addition de benzine, de toluène ou de chloroforme.

Dosage de la cholestérine. — Le dosage de la cholestérine est une opération longue et délicate pour le biologiste, car celle-ci existe dans l'organisme non seulement à l'état libre mais aussi à l'état éthérifié, associée avec les lipides ou sous forme de complexe avec les albumines.

Avant d'exécuter un dosage, il faut procéder à une extraction minutieuse et totale sans laquelle le dosage ne saurait avoir de valeur.

L'éther, le chloroforme et les autres solvants habituels des graisses sont absolument insuffisants. Seul l'alcool détruit le complexe albumine-cholestérine, sans emprisonner (comme on pourrait le croire) les lipides dans le coagulum albumineux qu'il produit.

EXTRACTION. — L'extraction peut se faire :

1° Avec traitement préalable ayant pour but de chasser toute trace d'humidité (chaleur, vide et dessiccation à froid) et d'éliminer ou transformer les

substances albuminoïdes (digestion pepsique, ébullition en milieu acide, saponification directe par les alcalis) :

2° Sans traitement préalable, l'extraction ayant lieu directement avec des solvants miscibles à l'eau, tels que l'alcool et l'acétone.

Il existe trois méthodes d'extraction de choix :

D'abord la méthode des Japonais KUMAGAWA et SUTO (1), méthode précise mais longue, délicate et dangereuse.

Ensuite les deux méthodes de GRIGAULT :

Première méthode. La saponification directe des tissus détermine l'hydrolyse de la combinaison, qui cède la totalité de la cholestérine à l'agitation éthérée, en milieu acide. La saponification des éthers de la cholestérine étant réalisée en même temps, on obtient la cholestérine totale.

Deuxième méthode. Par simple adjonction d'alcool au sérum, la totalité de la cholestérine est cédée à l'éther.

Ces méthodes sont moins précises mais suffisent cependant aux besoins de la clinique.

DOSAGES. — Les procédés de dosages sont excessivement nombreux. Nous pouvons les répartir en trois groupes, mais nous ne ferons que citer la plupart d'entre eux, pour mémoire.

I. *Dosages par la saponine.* Basés sur la propriété antihémolytique de la cholestérine :

(1) KUMAGAWA et SUTO. *Biochem Zeit*, t. 8, p. 212, 1908.

- a) Méthode de BOIDIN et FLANDIN (1);
- b) Méthode de BETCHOV (2), moins rudimentaire que la précédente, intéressante surtout pour des analyses de petites quantités de cholestérine (épanchements, liquide céphalo-rachidien).

II. Dosages pondéraux :

1° *A l'état cristallisé pur*, méthode de GRIGAULT (3);

2° *A l'état de complexe défini* :

- a) *A l'état de benzoate*, GÉRARD (4);
- b) *Avec la digitonine*, WINDAUS (5);
MAYER et SCHÆFFER (6); HANDVOSKY et LOHMANN (7).

III. *Dosages colorimétriques*. Dosages moins précis mais qui ont le grand avantage de ne pas exiger un expérimentateur habile, un matériel coûteux et un grand laps de temps; conviennent presque tous aux dosages cliniques :

a) Dosages sur la réaction de LIEBERMANN et BURCHARD.

(1) BOIDIN et FLANDIN. *C. R. Soc. Biol.*, t. 71, p. 402, 1911; t. 72, p. 28, 1912.

(2) BETCHOV. *Journ. physiol. pathol. gén.*, t. 21, p. 324, 1923.

(3) GRIGAULT. *Biol. Med.*, t. 12, p. 97, 1913.

(4) GÉRARD. Thèse doct. Sciences. Toulouse, 1895.

(5) WINDAUS. *Ber de Ch.*, t. 42, p. 244, 1909; *Zeit s. Physiol. Chim.*, t. 65, p. 40, 1910.

(6) MAYER et SCHÆFFER. *C. R. Soc. Biol.*, t. 72, p. 363, 1912.

(7) HANDVOSKY et LOHMANN. *Pflüger's Arch. f. ges. Physiol.*, t. 210, p. 59, 1925.

Il en existe une quantité, dont les trois principaux sont :

Méthode de GRIGAULT, que nous détaillerons plus loin;

Méthode d'ISCOVESCO (1).

Ces deux méthodes ont été bien discutées par MAURIAC et DEFAYE (2).

Méthode d'AUTENRIETH et FUNK (3).

b) Dosages basés sur la réaction de SALKOWSKI :

Méthode de KRASTELEWSKY (4), qui s'inspire de toutes les méthodes parues avant lui.

Autres modes de dosages (peu intéressants).

STEINLE et KAHLENBERG (5) ont utilisé la coloration bleue obtenue avec le pentachlorure d'antimoine.

D'autres méthodes sont basées sur la fixation (grâce à la double liaison) d'atomes de brome (OBERMÜLLER), d'iode, d'acétyle (6).

Procédé colorimétrique de Grigault. — Ce dosage est basé sur la réaction de LIEBERMANN et BÜRCHARD, dans laquelle la colora-

(1) ISCOVESCO. *C. R. Soc. Biol.*, t. 72, p. 318, 1912.

(2) MAURIAC et DEFAYE. *C. R. Soc. Biol.*, t. 73, p. 143, 1912.

(3) Von AUTENRIETH et FUNK. *Muench. Mediz. Woch.*, t. 60, p. 1.243, 1913.

(4) KRASTELEWSKY. *Biochem. Zeit.*, pp. 143 et 403, 1923.

(5) STEINLE et KAHLENBERG. *Bull. Sc. Pharmacol.*, t. 34, p. 307, 1927.

(6) OBERMÜLLER. *Zeit. f. Physico chim.*, t. 16, p. 143, 1892; *Biochem. Zeit.*, t. 54, p. 424, 1908.

tion verte est proportionnelle à la teneur en cholestérine et se fait dans un cholestérimètre de GRIGAULT, sorte d'ampoule à décantation.

Solutions et réactifs nécessaires :

- a) Une solution chloroformique exactement titrée de cholestérine contenant 0 gr. 06 de cholestérine pour 100 centimètres cubes;
- b) Alcool à 60° contenant 1/200 de soude (c'est-à-dire 0 gr. 50 %), pour le dosage dans le sérum;
- c) Alcool à 70° contenant 1/100 (1 % de soude), pour le dosage dans les tissus;
- d) Éther sulfurique pur du commerce;
- e) Chloroforme du commerce;
- f) Anhydride acétique pur;
- g) Acide sulfurique pur à 66° baumé.

TECHNIQUE : Différente suivant $\left\{ \begin{array}{l} \text{sérum} \\ \text{tissu} \end{array} \right.$

1° *Sérum*. — Dans le cholestérimètre de GRIGAULT ou dans une ampoule à décantation, mesurer exactement 2 centimètres cubes de sérum puis 13 centimètres cubes d'alcool sodé à 60° (jusqu'au trait de jauge marqué 15 centimètres cubes), mélanger et, ensuite, ajouter 15 centimètres cubes d'éther (jusqu'au trait de jauge marqué 30 centimètres cubes), boucher et mélanger à nouveau, en retournant deux ou trois fois l'appareil.

Laisser reposer, soutirer la couche aqueuse inférieure et la remplacer par 20 centimètres cubes environ d'eau que l'on fera couler le long des parois de l'ampoule, abandonner au repos pendant cinq minutes.

Soutirer l'eau et procéder à un second lavage, dans les mêmes conditions.

Après séparation complète des eaux de lavage, l'éther est versé dans une capsule de porcelaine de 60 centimètres cubes, ainsi que les quelques centimètres cubes d'éther qui auront servi à rincer l'appareil. Évaporer le tout à siccité au bain-marie. Il reste dans la capsule un résidu formé de gouttelettes grasses que l'on reprend par 5 centimètres cubes de chloroforme (pour cela on dissout d'abord ce résidu dans 2 centimètres cubes de chloroforme qu'on transpose dans une petite éprouvette graduée, puis on rince soigneusement la capsule avec le reste du chloroforme employé en plusieurs fois et que l'on joint au précédent. On procède alors à la réaction de LIEBERMANN en mélangeant, aux 5 centimètres cubes de chloroforme, 2 centimètres cubes d'anhydride acétique pur et 3 gouttes d'acide sulfurique concentré et pur. On abandonne au repos pendant une demi-heure.

D'autre part, pour servir d'étalon, on prépare en même temps une solution chloroformique de cholestérine à 0 gr. 06 pour 100 centimètres cubes.

On procède, sur 5 centimètres cubes de cette solution, à la même réaction de LIEBERMANN, en y ajoutant 2 centimètres cubes d'anhydride acétique et, avec le même compte-gouttes, 3 gouttes d'acide sulfurique.

Au bout d'une demi-heure, la coloration verte de la réaction de LIEBERMANN a atteint, dans les deux tubes, son complet développement.

On procède alors au dosage colorimétrique.

Dans les deux tubes d'un colorimètre à dilution, on verse 5 centimètres cubes de chacune des solutions colorées et on amène l'égalité des teintes en diluant, selon le cas, l'un ou l'autre des deux liquides avec un mélange dans les proportions suivantes :

(5 cc. $\text{CHCl}_3 + 2 \text{ cc. } (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{O} + 3 \text{ gouttes } \text{SO}_4\text{H}_2$)

Trois cas sont à considérer :

a) Les deux tubes ont la même teinte. Cela veut dire que la cholestérine enlevée au sérum est en quantité égale à celle contenue dans les 5 centimètres cubes de la solution étalon. Celle-ci étant de 0 gr. 06 pour 100 centimètres cubes, cela fait, pour 5 centimètres cubes : 0 gr. 005 de cholestérine. Donc les 2 centimètres cubes de sérum renfermaient 0 gr. 005, soit 1 gr. 50 par litre;

b) La solution à doser a une teinte plus foncée que celle du tube étalon.

Pour obtenir l'égalité des teintes il a fallu diluer le volume de la solution à doser et, puisque la coloration donnée par les 5 centimètres cubes de la solution étalon correspond à 1 gr. 50 de cholestérine par litre de sérum, il vient :

$$\frac{5}{1.50} = \frac{d}{y} \quad \text{d'où } y = \frac{d \times 1.50}{5} = d \times 0.30$$

c) La solution a une teinte plus faible que celle du tube étalon. Il faut alors diluer la solution étalon pour l'amener à égalité de teinte. Cette nouvelle teinte représentera toujours celle qui correspond à

0 gr. 005 de cholestérine, soit 1 gr. 50 par litre de sérum.

Soit d' le volume auquel il aura fallu amener la solution étalon pour obtenir l'égalité de teinte. Avec les 5 centimètres cubes de la solution provenant du sérum, on aura cette fois :

$$\frac{d'}{1.50} = \frac{5}{z} \quad \text{d'ou } z = \frac{5 \times 1.50}{d'} = \frac{7.50}{d'}$$

2° *Tissus.* — GRIGAULT préconise le mode opératoire suivant : Dans un flacon de 90 centimètres cubes, placer 0,50 à 1 gramme de tissus frais, 30 centimètres cubes d'alcool à 70° sodé et porter le tout au sein d'un bain-marie bouillant jusqu'à ce que le tissu soit dissous et que le volume du mélange soit réduit à 15 centimètres cubes.

On introduit ces 15 centimètres cubes dans un cholestérimètre, on rince le flacon de 90 centimètres cubes avec 15 centimètres cubes d'éther que l'on verse ensuite dans le cholestérimètre et on poursuit les opérations comme pour le sérum.

Remarque. — Le procédé colorimétrique est exact d'après GRIGAULT, à 5 % près, et l'on peut observer une différence de teinte, même pour 1 dixième de milligramme.

Modifications à cette méthode. —

Au lieu d'utiliser la méthode de dilution qui nécessite une opération supplémentaire, il est beaucoup plus aisé et plus précis d'utiliser le colorimètre de DUBOSCQ, qui se trouve dans tous les laboratoires.

On se demande pourquoi GRIGAULT n'y a point songé, et A. MARIE a utilisé cette modification avec grand profit. Il utilise, pour l'éclairage de son colorimètre, la lumière artificielle (ainsi qu'on le recommande très judicieusement à l'Institut Pasteur, car la lumière artificielle est toujours comparable à elle-même) et il conseille de faire les lectures dans une chambre peu éclairée, afin de donner le maximum de sensibilité à l'œil.

On applique la formule courante du colorimètre, qui donne :

$$y = 0.960 \frac{H^1}{y H^2} \frac{H^1}{H^2} = \begin{array}{l} \text{hauteur en millimètres de la} \\ \text{solution du titre connu.} \\ \text{celle du titre cherché} \end{array}$$

Depuis 1926, MM. ÉTIENNE et VÉRAIN, à Nancy, utilisent le photomètre de VERNES, à cause de sa simplicité et de sa précision.

La méthode de GRIGAULT, loin d'être exempte de toute critique, est adoptée par presque tous les biologistes.

DEUXIÈME PARTIE

RÉPARTITION DE LA CHOLESTÉRINE

La cholestérine est un corps chimique excessivement répandu. On la trouve partout sous ses différentes formes, aussi bien dans le règne végétal que dans le règne animal.

Nous serons volontairement bref et incomplet, signalant seulement les données qui se rapportent à l'organisme ou qui intéressent le médecin.

Nous avons vu que la cholestérine se rencontrait :

a) Soit seule, à l'état d'alcool libre ou à l'état d'éther, l'alcool étant éthérifié par tous les acides que l'on rencontre dans notre organisme, en particulier par les acides gras;

b) Soit à l'état de complexes, avec les albuminoïdes et les lipides.

Elle fait partie intégrante de tous les protoplasmas cellulaires et existe, en quantité plus ou moins abon-

dante, dans tous les tissus et les humeurs de l'organisme, mais sa répartition est loin d'être homogène et ceci tient à la grosseur de la molécule, de ce colloïde qui diffuse moins bien que les cristalloïdes; aussi trouvons-nous, dans les liquides d'exsudats et de transudats, un taux beaucoup moins élevé que dans le sérum.

Normalement, elle se trouve dans le corps humain à l'état diffus, mais dans diverses conditions pathologiques, elle peut produire des dépôts dans certains organes : calculs biliaires, aortes athéromateuses, tophi, xanthomes, cataracte, arc sénile de la cornée, etc., etc...

I. *Sang.* — La cholestérine existe dans le sérum et dans les globules.

a) Le sérum humain normal contient par litre : en cholestérine totale (la cholestérine s'y rencontrant surtout à l'état éthérifié).

Moyenne chez l'homme ou la femme adulte :

1 gr. 30 à 1 gr. 80 (GRIGAULT).

1 gr. 20 à 1 gr. 60 (AUTENRIETH et FUNK) (1).

On admet comme taux moyen : 1 gr. 50 chez l'homme, 1 gr. 60 chez la femme, dont un quart de cholestérine libre dans le sérum.

Chez le nourrisson, jusqu'à 1 an :

Élevé au sein 1 gr. 35

Allaitement artificiel. 1 gr. 15

Chez l'enfant de 1 an. 1 gr. 25 (MANICATIDE) (2).

(1) AUTENRIETH et FUNK. *Muench. Med. Woch.*, t. 60, p. 1.246.

(2) MANICATIDE. *C. R. Soc. Biol.*, t. 96, 1927.

D'après BANN, NEGRESKO et HERESCO (1) :

1° Le taux de la cholestérine, chez les enfants normaux, oscille autour de 0 gr. 50 au cours des trois premiers mois;

2° Il dépasse 0 gr. 50 chez les nourrissons élevés au sein, tandis qu'il est plus faible, 0 gr. 467, chez les nourrissons soumis à l'allaitement artificiel;

3° La cholestérine augmente avec l'âge, pour arriver à 1 gr. 25.

La proportion, chez le nourrisson, est plus basse que chez l'adulte. Elle varie étroitement avec l'alimentation et la croissance.

b) Globules rouges humains normaux pour 1.000 centimètres cubes, en cholestérine totale (ici surtout à l'état libre) : Moyenne 1 gr. 15 à 1 gr. 50.

Malgré tout, le taux est sensiblement le même dans les différentes parties constituantes du sang. Seul le sérum est le siège des variations de la cholestérine. C'est donc dans le sérum qu'il faut faire les dosages.

II. *Liquides de l'organisme.* — GRIGAULT donne les chiffres moyens suivants, pour 1.000 centimètres cubes :

Liquide amniotique (s'il est			
limpide) . . .	0 gr. 10	à	0 gr. 20
Liquide d'œdème	0 gr. 10		
Liquide d'ascite	0 gr. 30	à	0 gr. 60
Liquide d'hydrocèle	0 gr. 60		
Liquide pleurétique	1 gr. 50	à	2 gr. 50

(1) BANN, NEGRESKO et HERESCO. *C. R. Soc. Biol.*, t. 2, p. 730, 1924.

Liquide cephalo - rachidien

(quantité très

faible) 0 gr. 007 à 0 gr. 0014

Dans l'urine, traces indosables, sauf chez quelques tuberculeux à la période terminale.

III. *Bile normale.* — Soumise à de très nombreuses variations, tant physiologiques que pathologiques, on peut admettre chez l'homme, par litre (GRIGAULT) :

Bile vésiculaire 1 gr. 40 à 2 gr.

Bile de fistule 0 gr. 50 à 1 gr. 60

Bile circulante 0 gr. 40

IV. *Fèces.* — La cholestérine s'y rencontre à côté de la coprostérine, au taux variant de 5 à 15 grammes pour 1.000 de fèces sèches (1).

V. *Organes et tissus humains.* — Le foie, la rate, les capsules surrénales, le corps jaune, la glande thyroïde, les muscles, les vaisseaux, l'œil, le tissu pulmonaire en renferment une quantité plus ou moins abondante, ainsi que les organes frappés de dégénérescence graisseuse.

Le cerveau et le tissu nerveux prennent la première place :

Cerveau de 22 à 40 grammes pour 1.000

Cervelet de 12 à 16 grammes pour 1.000

La substance blanche est beaucoup plus riche que la substance grise.

(1) MYEBO et WARDILL. *Journ. Biol. chim.*, t. 36, p. 147, 1918.

Mentionnons que le tissu sous-épidermique en renferme 2 gr. 40 pour 1.000 (ECKSTEIN) et que, dans la sueur, le produit des glandes sébacées et conjonctivales, les sécrétions génitales, le sperme, les crachats, la cholestérine existe aussi, mais en faible quantité.

Lait. — Le lait de vache renferme moins de cholestérine que le lait de femme.

Ce qui nous donne encore une preuve de l'origine alimentaire de la cholestérine :

Lait de vache	0 gr. 0151	pour 1.000 cc.
Lait condensé	0 gr. 0303	pour 1.000 cc.
Lait humain colostrum		
de 3 mois	0 gr. 15 à 0 gr. 18	
de 6 mois	0 gr. 21 à 0 gr. 45	(DORLIN-COURT et PALLY.)
de 10-15 mois	0 gr. 33 à 0 gr. 45	

Les chiffres trouvés dans la littérature ne sont pas d'accord; la quantité de cholestérine varie d'une tétée à une autre, même au cours d'une même tétée, toujours plus forte et augmentant suivant l'âge du lait.

La cholestérine est un constituant normal et constant du colostrum post partum; on la trouve à la moyenne de 0 gr. 44.

Pour le colostrum, la cholestérine diminue du début à la fin de la tétée, tandis que dans le lait maternel c'est le contraire: elle est plus forte à la fin.

Règne végétal. — La cholestérine existe dans toutes les cellules végétales; elle ne se présente pas sous son aspect type, mais sous forme d'isomères et de dérivés qui portent, comme nous l'avons vu, le nom générique de phytostérines.

On a tout d'abord pensé que la phytostérine ne relevait pas de la cholestérine. Cela est vrai au point de vue chimique pur, mais au point de vue biologique les stérines végétales se transforment aussi en copro-stérine.

De plus, on s'est demandé si les stérines végétales introduites par l'alimentation se retrouvaient sans changement dans le sang, ou si elles se transformaient en cholestérine animale. GÉRARD, en reprenant les travaux de FRASER et de GARTNER, a démontré que la cholestérine sanguine des animaux était unique et que les stérines végétales se transformaient en cholestérine animale.

Aliments. — Nous savons que tous les animaux, et surtout les animaux marins, contiennent également dans leurs organes de la cholestérine; comme ces animaux entrent pour une bonne part dans notre alimentation, la quantité de cholestérine que l'on absorbe par cette voie n'est pas négligeable.

Voici quelques chiffres, d'après GRIGAULT :

(En grammes, pour 1.000 grammes à l'état frais)

Viande de veau et de porc	0 gr. 60
Mouton, cheval, bœuf	0 gr. 80
Foie de veau	2 gr. 50

Rognons	3 gr. 50
Cervelle de veau	20 gr.

Les œufs contiennent de la cholestérine en abondance.

Un jaune d'œuf en contient 0 gr. 25.

Le beurre, 4 grammes par kilogramme.

Rôle antihémolytique. — Le rôle antihémolytique, controversé par FERRÉ, MAURIAC et DEFAYE, semble, à l'heure actuelle, complètement démontré.

L'hémolyse des globules rouges se produit sous l'influence de substances très diverses (eau distillée, venins de serpents, sérums d'individus de même espèce ou d'espèce voisine, etc...).

Il existe, en effet, différentes hémolysines :

1° *Hémolysines naturelles* de certains sérums : ainsi les sérums de chien hémolysent les globules rouges de l'homme;

2° *Hémolysines artificielles* provoquées par des injections de globules dont la nature et la composition sont mal connues;

3° *Hémolysines de substances connues* d'origines diverses :

a) Végétale : Saponine, digitonine, solanine et agaricine;

b) Animale : Venin de cobra et hémolysines du botriocephale;

c) Bactérienne : Bacille tétanique, anémies infectieuses de cause inconnue;

d) Chimique : Sels ammoniacaux, urée, alcalis et acides dilués, sublimé, etc...; de même, savon, eau distillée.

Des centaines d'expériences — qu'il serait fastidieux de reproduire — conduisent toutes à cette même conclusion : la cholestérine détruit, sinon toujours entièrement du moins partiellement, l'hémolyse des globules (1). Le pouvoir protecteur d'un sérum anti-hémolytique est exactement proportionnel à la quantité de cholestérine qu'il renferme (FLANDIN) (2).

Cependant il faut connaître l'expérience classique de MORGENROTH et de REICHERT, exécutée *in vivo* :

Ces auteurs injectent du venin de cobra à trois lapins, dont deux avaient été préparés la veille par l'administration préalable de cholestérine. Alors que les deux lapins préparés présentaient un sang normal, vérifié par le nombre des globules rouges, le sang du troisième voyait ses globules diminuer de près de moitié.

Le venin de cobra développe son action à la faveur de la lécithine qu'il transforme, par soustraction d'acide oléique ou plus généralement d'acide gras non saturé qui entre dans la molécule, en l'éther palmito-glycérophosphorique de la choline, appelé encore lysocytine, qui est l'agent hémolytique.

(1) ISCOVESCO. *Première médicale*, 29 août 1908, p. 553. D'une façon générale l'action des sérums antihémolytiques est considérablement atténuée et même, pour certaine dose, complètement annihilée par la cholestérine.

(2) FLANDIN. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, t. 71, p. 402.

La cholestérine et la lécithine semblent ainsi, tout au moins dans certains cas, jouer un rôle antagoniste dans les phénomènes hémolytiques. Lorsqu'on lave les globules rouges à l'eau physiologique, on enlève la couche de lécithine qui imprègne leur surface et l'on augmente leur résistance vis-à-vis des solutions hypotoniques. La lécithine, ajoutée aux solutions physiologiques, diminue la résistance des globules et ce phénomène se trouve annihilé par la présence de petites quantités de cholestérine. Cependant, la résistance des globules des divers animaux n'est pas liée à des grandeurs différentes du rapport

cholestérine

lécithine

car ce rapport est sensiblement constant dans le sérum sanguin comme dans les hématies des divers animaux. (A. GRIGAULT, DEBRAY, FURSTNER.)

L'action antihémolytique de la cholestérine, vis-à-vis de la saponine et de quelques autres substances globulicides, est bien connue depuis les travaux de RANSOM (1900), d'HIDEYO et NOGUCHI (1902) (1), de TALLQVIST (2), ISCOVESCO et FOUCAUD (1908) (3), de BOLDIN et FLANDIN (1911) (4).

(1) HIDEYO et NOGUCHI. *Presse médicale*, 1902, t. 2, p. 126.
Action antihémolytique de la cholestérine sur l'agaricine la saponine, la tétano lysine.

(2) TALLQVIST. *Zeit. Sklin Méd.*, t. 61, p. 348, 1907.

(3) ISCOVESCO et FOUCAUD. *C. R. Soc. Bio.*, t. 64, p. 677, 1908.

(4) BOLDIN et FLANDIN. *C. R. Soc. Bio.*, t. 71, p. 402, 1911.

Elle a reçu encore une confirmation nette (A. LUMIÈRE et M^{me} GRANGE) (1).

Mécanisme d'action. — Le mécanisme de cette action a rencontré des explications différentes.

Selon LUMIÈRE, le pouvoir antihémolytique de la cholestérine n'est pas un phénomène aussi simple qu'on pourrait le croire. La protection globulaire relève de trois processus qui semblent bien distincts tout en concourant au même but. Elle s'exerce, soit en précipitant les composés hémolytiques qui, en s'insolubilisant, deviennent inactifs, soit en conférant au sérum une propriété nouvelle, soit en agissant directement sur l'hématie pour en augmenter la résistance propre.

BETCHOV et PERT (2), étudiant la réaction saponine-cholestérine, affirment que la cholestérine se comporte, vis-à-vis de la saponine, comme un anticorps vis-à-vis d'une toxine. Ne retrouve-t-on pas en effet, dans son étude, les mêmes incertitudes que l'on rencontre lorsqu'on étudie les sérums imminisants et les lois qui régissent l'union toxine antoxine.

Pour terminer, seule la cholestérine libre (c'est-à-dire ayant son radical hydroxyle OH) est antihémolytique (HAUSSMANN) (3) alors que la chole-

(1) A. LUMIÈRE et M^{me} GRANGE. Effets protecteurs du cholestérol contre les chocs provoqués par les hémolytiques chimiquement définis. *C. R. Soc. Biol.*, t. 2, p. 205, 1930, et t. 2, p. 159, 1931.

(2) PERT. *Dent. dich S. klin. Méd.*, t. 90, p. 259, 1910.

(3) HAUSSMANN. *Beit f. ch. Physiol. und Patho.*, t. 6, p. 567, 1905.

stérine combinée (éthers) est dépourvue de toute action antihémolytique.

Rôle antitoxique. — Il est difficile de séparer en deux paragraphes l'action antihémolytique et l'action antitoxique, la première devant être considérée comme une des manifestations de la seconde.

En 1897, PHYSALIX (1) signale le premier le rôle antitoxique de la cholestérine et termine ainsi son travail :

« La cholestérine pure, malgré son peu de solubilité et ses faibles affinités chimiques, immunise contre le venin de vipère. C'est là un fait difficile à s'expliquer pour le moment, mais qui mérite d'être signalé comme le premier exemple connu d'un composé chimique défini qui agisse comme un *vaccin*. »

Ensuite, ALMAGIA (2) a démontré que la cholestérine, mélangée *in vitro* à de la strychnine, annule les effets mortels de celle-ci.

Le pouvoir antitoxique a été reconnu successivement vis-à-vis du venin de cobra (KYES et SACHS), de la tuberculine (LEMOINE et GÉRARD), de la toxine botulinique (KLEMPERER), des savons (ISCOVESCO).

ISCOVESCO a montré aussi le pouvoir antitoxique sur le contenu des voies digestives et l'explique par un abaissement de la tension superficielle des liquides intestinaux qui facilitent les échanges.

A. MARIE a trouvé un taux d'autant plus faible

(1) PHYSALIX, *C. R. S. Biol.*, t. 49, p. 1.057, 1897.

(2) ALMAGIA, *Boll d. R. Acad. med. Roma*, t. 33, p. 163, 1907.

de cholestérine, dans les sérums thérapeutiques, que le nombre des unités toxiques était plus élevé.

De la tuberculose mélangée à de la cholestérine ne provoque plus ni intradermo ni ophtalmo-réaction (GÉRARD, 1907).

VINCENT, du Val-de-Grâce (1), neutralise la toxine du tétanos par voie digestive, mais A. MARIE et TIFFENEAU (2) affirment que cette neutralisation est faible. FERMI, de Milan, a donné des preuves que la cholestérine neutralisait les toxines de la rage. On comprendra mieux ce fait, si l'on sait que la moelle dont on se sert pour neutraliser le virus rabique est littéralement inondée de lipoides cholestériques.

Les sels des métaux lourds (Ag. As., etc...), l'iode et les iodures, augmentent, ainsi que l'abcès de fixation et le choc anaphylactique, le taux de la cholestérinémie.

A. MARIE (3) établit que l'introduction de cholestérine dans le sang du lapin rend le sérum capable de précipiter les toxines diphtérique et tétanique, surtout la première.

ALMAGIA et MENDÉS (4), de Rome, dans deux cas de tétanos humain, ont employé des injections de cholestérine : les deux malades ont guéri; chez l'un il s'agissait d'un tétanos grave à allure menaçante

(1) VINCENT. *Ann. Inst. Pasteur*, t. 22, pp. 349 et 352, 1908.

(2) MARIE et TIFFENEAU. *Ann. Inst. Pasteur*, t. 22, pp. 298 et 647, 1908.

(3) MARIE. *Presse méd.*, 15 juin 1921, n° 48, p. 478.

(4) ALMAGIA et MENDÉS. *Boll. de R. Acad. Roma*, t. 33, p. 152. 1907, et *Presse méd.*, 1907, p. 614.

avec troubles respiratoires et accélération des battements cardiaques, malgré l'injection d'une dose massive de sérum antitétanique. Les injections de cholestérine ont été faites aux doses de 0 gr. 15, 0 gr. 90, puis 1 gramme, 1 gr. 50 par jour. Les symptômes commencèrent à rétrocéder à partir du cinquième jour.

Dans l'autre cas, également grave et à marche rapide, les injections de cholestérine constituaient la médication exclusive. Il fut injecté jusqu'à 2 gr. 80 par jour.

MARIE et TIFFENEAU pensent qu'il s'agit là de guérisons spontanées, mais les auteurs ne croient pas qu'on puisse considérer ces deux cas comme des cas de tétanos à allure chronique, évoluant spontanément vers la guérison. Ils pensent que la cholestérine injectée neutralise véritablement, d'une façon continue, la toxine produite et permet dès lors à l'organisme de se débarrasser de la toxine déjà fixée sur les centres nerveux.

CARTA MULOS a repris plus tard la question et estime que l'emploi de la cholestérine n'a d'action qu'au début et ne fait que retarder les accidents.

La cholestérine a été le seul corps qui ait favorisé la résistance à l'infection par le virus encéphalitique (1).

KARANLOW (2) a expérimenté le pouvoir antitoxique de la cholestérine vis-à-vis des poisons gluco-

(1) DANYSZ. *C. R. Soc. Biol.*, t. 2, p. 714, 1923.

(2) KARANLOW. *Biochem zeit.*, t. 32, p. 145, 1911.

sides du cœur. La digitonine et la saponine sont très nettement neutralisées. L'helleboreine ne l'est que partiellement, la digitaline, la strophantine et l'antinine ne le sont pas.

BOISSARD a étudié l'action de la cholestérine sur la nicotine et a vu qu'elle diminuait très sensiblement sa toxicité.

C'est aussi la cholestérine contenue dans la bile qui constitue l'agent chargé d'opérer la désinfection du tube intestinal. C'est elle qui neutralise les toxines que l'alimentation d'une part, les micro-organismes vivant dans l'intestin d'autre part, élaborent en quantité considérable et dont le rôle serait si nocif sans elle.

Elle est une des antitoxines et, qui sait ! peut-être l'antitoxine qui protège l'organisme contre les atteintes des poisons alimentaires ou microbiens, que ceux-ci viennent de source exogène ou qu'ils aient été élaborés dans l'économie elle-même.

On ignore encore par quel phénomène physico-chimique se produit cette action antitoxique :

Les uns admettent qu'il y a combinaison et formation d'un corps nouveau. Les autres disent qu'il n'y a pas combinaison, mais une juxtaposition, un laquage, un phénomène enfin comme il s'en produit lorsque le charbon est mis en présence de certains poisons, et qu'il les adsorbe, c'est-à-dire se colle à eux de façon à les rendre insolubles.

Pour LEMOINE, les complexes formés par le laquage de la cholestérine sur des toxines sont insolubles et c'est pour cette raison qu'ils deviennent

si facilement l'origine des dépôts, par exemple les plaques d'athérome.

Cette hypothèse paraît être démontrée par la loi chimique sur la solubilité des complexes.

Citons encore la propriété somnifère de la cholestérine constatée par BRISSEMORET (1), niée par d'autres.

Enfin, pour terminer, signalons que WRIGHT a indiqué que la phagocytose s'exerce surtout grâce à l'action des lipoides cholestériques qui sont contenus, en abondance, dans la partie externe des globules blancs.

Rôle bactériolytique. — L'action bactériolytique des lipoides, et de la cholestérine en particulier, a été démontrée par LANDSTEINER et EHRLICH qui, en les mettant en contact avec des cultures microbiennes, ont noté la diminution d'intensité de la prolifération bacillaire. LEMOINE et GÉRARD n'ont jamais réussi à cultiver le bacille de Koch sur des milieux lipoides, donc riches en cholestérine. De plus, ces auteurs ont démontré que de la tuberculine mélangée à de la cholestérine ne provoque plus ni cuti, ni intradermo, ni ophtalmo-réaction.

RAUBITCHEF et RUSS, frappés de l'analogie qui existe entre les propriétés bactéricides des lipoides et celles de la pyocyanase, ont traité de la pyocyanase par l'éther et ont retiré ainsi une substance liquide

(1) BRISSEMORET. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, p. 825; 1917, p. 409.

dont l'action, sur les cultures microbiennes, était exactement la même que celle de la pyocyanase. Inversement la pyocyanase, privée de ses substances lipoides, se montrait presque inactive et présentait en tout cas une diminution considérable de son pouvoir bactéricide.

C'est aussi à son rôle bactériolytique, et par conséquent antitoxique, que l'on peut rattacher le rôle de protection cutanée et de perméabilité cellulaire.

En association avec les graisses, la cholestérine forme la matière sébacée qui recouvre la surface des téguments. Le suint, sécrété par l'appareil pileux du mouton, contient en abondance de la cholestérine. La cholestérine et ses éthers forment, en quelque sorte, un enduit qui imprègne toute l'épaisseur de l'épiderme et s'oppose à l'infection cutanée. LIEBREICH a montré, en effet, qu'une gélatine nutritive recouverte de lanoline (éthers de la cholestérine) reste inaltérée, tandis que la graisse ordinaire ne fournit pas la même protection.

Le salicylate de méthyle est facilement absorbé par la peau, grâce à son haut pouvoir dissolvant pour la cholestérine (LINOSSIER) (rôle de perméabilité cellulaire), de même les anesthésiques se fixent sur le tissu nerveux particulièrement riche en cholestérine.

En résumé, nous sommes en droit de nous demander si la cholestérine ne serait pas à la base de la propriété bactéricide des humeurs et de l'immunité, car MARIE (1) a remarqué que la cholestérine

(1) MARIE. *C. R. Soc. Biol.*, t. 2, p. 504, 1923.

d'un sérum semblait appartenir à des complexes de propriétés différentes, suivant qu'il s'agit d'un sérum d'un animal neuf ou d'un sérum d'un animal plus ou moins immunisé.

Rôle immunisant. — GRIGAULT écrit, dans sa thèse :

« La cholestérine suit, pendant l'infection, une évolution en rapport avec celle des autres processus réactionnels. L'hypocholestérinémie de la période d'état des maladies infectieuses coïncide avec l'époque de moindre résistance de l'individu. C'est le moment où l'organisme cède devant l'intensité des phénomènes toxi-infectieux (c'est la période anergique où le sérum des typhiques se montre favorisant, dans les expériences de P. COURMONT et DUFOURT).

» Au contraire, au début de la convalescence, au moment où l'organisme se libère de l'infection, l'hypercholestérinémie apparaît (c'est la période où le sérum des typhiques devient vaccinant et où se développent les grands processus de l'immunisation). »

Les recherches de ROUZAUD et CABANIS (1913), sur la vaccination antityphique, viennent encore confirmer cette manière de voir.

Ces auteurs ont relevé, après chaque injection de vaccin antityphique, une réaction cholestérinémique analogue à celle provoquée par la fièvre typhoïde elle-même : « Chaque injection est immédiatement suivie d'une chute, en général proportionnelle à l'intensité de la réaction thermique et clinique et suivie, assez brusquement, d'une ascension d'autant

plus élevée que la chute ayant été plus profonde. Mais ce qui est curieux de constater, c'est que cette réaction hypercholestérinémique est étroitement en *rapport avec les progrès de l'immunisation* : très marquée pour les deux premières injections, elle est plus faible pour la troisième et nulle pour la dernière, l'organisme immunisé ne réagissant plus à l'incitation toxique. »

A. MARIE a trouvé des résultats à peu près semblables, en observant l'évolution de la cholestérinémie, au cours de l'immunisation provoquée chez des chevaux soumis à des injections répétées de toxine diphtérique et, en étudiant le taux de la cholestérine dans les sérums thérapeutiques, il a montré que tous, quoique extrêmement actifs, contiennent une quantité de ce produit qui diffère peu de la moyenne déterminée dans le sérum des chevaux non immunisés.

De ce fait l'auteur estime que, pour la fabrication du sérum, l'on doit éliminer les chevaux qui possèdent naturellement une forte hypercholestérinémie, ces animaux étant impropres, comme il l'a montré, à fournir des sérums thérapeutiques très actifs, car le rendement en antitoxine est très faible.

CLEVERS (1) a montré qu'une injection déchaînante de peptone de Witte provoque un abaissement de la cholestérinémie suivi d'un relèvement de celle-ci, de sorte que le taux final dépasse même la valeur de la cholestérinémie normale.

(1) CLEVERS. *C. R. Soc. Biol.*, t. 89, p. 965, 1923.

Comme lui, M^{me} DANYSZ - MICHEL (1) et LATSCHOWNICKI ont observé un accroissement final du taux de la cholestérine, à la suite d'injections d'iode et d'essence de térébenthine faites à des lapins.

De même, à la suite de l'injection de vaccins (para B.), elle a noté une augmentation de la cholestérine tandis que l'*agglutination* se montrait plus forte. Par contre, si la quantité de cholestérine ne variait pas, le taux de l'*agglutination* restait le même.

Aussi termine-t-elle sa publication :

« Sans vouloir tirer des conclusions définitives de ces expériences, il semble que la teneur du sang en cholestérine, très variable en cours d'immunisation et de maladie, s'accroît chaque fois que la défense de l'organisme augmente et que certains antitoxiques agissent *in vivo* d'une façon indirecte, en provoquant la formation de substances qui jouent certainement un très grand rôle dans la défense de l'organisme contre les infections. »

R. TUNICHIFF (2) estime que la cholestérine joue un rôle vis-à-vis de la phagocytose (d'ailleurs ne trouve-t-on pas, dans le pus et les leucocytes, une forte proportion de cholestérine?).

De tous ces travaux il semble donc bien résulter que la teneur du sang en cholestérine, très *variable en cours des maladies*, s'accroît lorsque la défense de l'organisme augmente et va triompher. Les vaccins,

(1) DANYSZ-MICHEL. *Soc. Biol.*, t. 91, p. 632, 1924.

(2) TUNICHIFF. *The journal of infectious diseases*, t. 33, p. 285, 1923.

toxines et injections d'antiseptiques, etc... provoquent dans l'organisme des réactions cholestérinémiques analogues, réactions qui ont leur reflet dans les sérums obtenus à ce moment.

Est-ce à dire que c'est directement à l'augmentation de la cholestérine que le sérum doit son immunité? La durée de l'hypercholestérinémie, comparée à celle de l'immunité, est bien éphémère! « Mais, concluait déjà GRIGAULT en 1913, on peut dire que cette hypercholestérinémie accompagne les grands processus de l'immunisation et préside ainsi, d'une manière qu'il reste encore à déterminer, à l'édification des anticorps. »

WRIGHT a indiqué que la phagocytose s'exerce surtout grâce à l'action des lipoides cholestériques qui sont contenus en abondance dans la partie externe des globules blancs.

Cholestérine et vitamines. — Nous savons que les vitamines peuvent se répartir en deux groupes, suivant leur solubilité :

Vitamines B et C, solubles dans l'eau et dans l'alcool;

Vitamines A et D, solubles dans les graisses ou liposolubles qui ont reçu, de FUNK, le nom de vitastérines. Ce sont les seules qui nous intéressent.

LECOQ, dans une article très documenté, écrit (1) :

« La vitamine A, de croissance, de développement ou antixérophtalmique, se trouve constamment dans

(1) LECOQ. *Bull. Sc. Pharmacol.*, t. 34, pp. 357 et 433.

la partie insaponifiable des huiles et des extraits de feuilles.

» La vitamine D, antirachitique ou de fixation calcique, fut longtemps confondue avec la vitamine A, qui d'ailleurs souvent l'accompagne; elle se rencontre dans la plupart des huiles de foie et de graisse des poissons marins (en particulier huile de foie de morue), dans la plupart des huiles végétales (noix de coco), dans le lait, le beurre, les jaunes d'œufs, etc., etc. »

Cette vitastérine possède la propriété d'être activée par les rayons ultra-violets. Or HESS et WIENSTOCK (1) ont montré que la cholestérine, exposée à l'action des rayons ultra-violets, acquiert également des propriétés antirachitiques et que des émulsions de cette substance irradiée produisent, en injections sous-cutanées, les mêmes effets que l'insaponifiable de l'huile de foie de morue, en solution éthérée.

FABRE et SIMONNET, en 1926 (2), ont étudié le traitement du rachitisme par l'action des rayons ultra-violets sur la cholestérine :

1° La cholestérine irradiée protège contre le rachitisme;

2° L'irradiation doit être de courte durée, un quart d'heure, car au bout d'une heure d'irradiation la cholestérine ne protège plus contre le rachitisme et, trois quarts d'heure, les résultats sont douteux;

(1) HESS et WIENSTOCK. *Journ. Biol. Chim.*, t. 64, pp. 180 et 193, 1925.

(2) FABRE et SIMONNET. *C. R. S. Biol.*, t. 1, p. 455, 1926.

3° La solution de cholestérine à 1 % dans l'alcool donne de moins bons résultats que la solution à 2 % dans l'éther.

Dans une note suivante, SIMONNET et TANRET (1) répondent à l'École allemande que l'ergostérol irradié peut difficilement déterminer des troubles généraux et des calcifications anormales que ces auteurs auraient remarqués, car il existe une forte disproportion entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques.

Il en est de même d'un grand nombre de légumes irradiés contenant de la phytostérine et de l'ergostérine.

L'ergostérine irradiée peut non seulement empêcher le rachitisme expérimental, mais elle produit aussi un développement plus favorable des animaux en expérience (2).

La cholestérine et l'ergostérine irradiée ont le pouvoir d'impressionner une plaque photographique (TAKAHASHI et HAMANO).

CLUZET et KOFMAN ont vérifié cette action (3) et concluent : « Il ne peut s'agir que d'un phénomène purement chimique. Tout se passe comme si les rayons ultra-violetts faisaient apparaître un corps nouveau : eau oxygénée (VOLNER) ou ozone (AVELLOR DE LOUREIRA) capable d'agir sur la couche de gélatine au bromure d'argent. Cette transformation s'opérerait même à l'abri de l'air, dans un courant d'azote d'hydrogène, pendant l'irradiation. »

(1) SIMONNET et TANRET. *C. R. S. Biol.*, t. 1, p. 548, 1929.

(2) GOEBEL. *C. R. S. Biol.*, t. 1, p. 1.155, 1929.

(3) CLUZET et KOFMAN. *C. R. S. Biol.*, t. 1, p. 666, 1929.

Nous savons que les téguments, la peau humaine ou animale, contiennent des proportions assez grandes de cholestérine, or ces mêmes auteurs, nourrissant de jeunes rats avec de la peau humaine irradiée, sont arrivés à protéger ces animaux du rachitisme provenant de leur genre d'alimentation.

DRUMMOND avait déjà conclu, en 1919 : « L'exposition de la surface de la peau aux radiations ultraviolettes, provenant soit des rayons solaires, soit d'une lumière artificielle convenable, détermine la synthèse, aux dépens de la cholestérine, de la vitamine antirachitique. »

Cependant il est difficile d'admettre que la vitamine D soit identique à la cholestérine pure, car celle-ci est activable dans des limites très étroites et très précises, mais HULBRONN a montré que la cholestérine, purifiée par les procédés ordinaires, renferme une petite quantité d'un autre composé auquel serait lié, selon lui, le pouvoir antirachitique.

Enfin, de tous les travaux, nous pouvons conclure que c'est sans doute la cholestérine, soit directement, soit par l'intermédiaire de ses dérivés immédiats, encore inconnus, qui est la clef d'une partie du grand problème des vitamines.

Hydrophilie de la cholestérine. —

C'est BRAUN qui le premier, en 1820, s'aperçut qu'on pouvait ajouter mécaniquement une quantité importante d'eau à la graisse de laine ou suintine, et c'est en Allemagne que de nombreux auteurs ont démontré la présence de cholestérine dans ce corps.

Aujourd'hui, il est bien établi que la suintine doit son hydrophilie à la cholestérine et à ses dérivés (iso et oxycholestérine) (1).

Reprenant les idées de MAYER et SCHÆFFER sur l'eau constante tissulaire, ACHARD et ses collaborateurs établirent que les œdèmes irréductibles pathologiques étaient en rapport avec le coefficient lipocylique

cholestérine

acides gras

dont la normale dans le sérum est de 0 gr. 43 à 0 gr. 45.

Plus l'œdème est développé et tenace, plus le coefficient lipocylique serait élevé.

FONTES, dans sa thèse (2), envisage dans un travail remarquable la construction *in vitro* d'œdèmes et leur destruction pour tenter *in vivo* un essai de thérapeutique de ceux-ci.

Rayons X et cholestérine (*in vitro*). —

Un certain nombre d'auteurs, en particulier RUFFO, ont attiré l'attention sur la destruction rapide de la cholestérine en solution étendue, lorsqu'elle est exposée à l'action des rayons X. Ils en ont tiré des conclusions relativement à l'action des rayons sur les tumeurs et, d'après eux, le taux de la cholestérine se trouve augmentée.

(1) LIESCHÜTZ. 1924.

(2) FONTES. Thèse de Médec., Montpellier, 1919.

DOGNON (1) a réalisé cette action *in vivo* et conclut :

« 1° La destruction de la cholestérine par les rayons X ne se produit qu'avec certains solvants qui sont, par ordre d'intensité d'action : tétrachlorure de carbone, chloroforme, bromoforme. Elle est nulle, dans les conditions expérimentées, avec certains autres : benzène, sulfure de carbone ;

» 2° L'influence des solvants actifs n'est pas à rapporter avec leur constitution anatomique, qui détermine leurs propriétés physiques relativement aux rayons X. »

En résumé, ces recherches préliminaires montrent que l'action des rayons X sur la cholestérine n'est pas une action directe et qu'il convient de n'envisager qu'avec prudence les conséquences de cette action, au point de vue biologique.

Origine de la cholestérine. — En présence d'un corps chimique parfaitement défini et dont le rôle s'avère de plus en plus comme un rôle de tout premier plan en biologie, une question nous vient alors à l'esprit.

D'où vient la cholestérine ? Quel est son métabolisme ?

Cette question a passionné de nombreux chercheurs et les opinions les plus diverses ont été émises à ce sujet.

(1) DOGNON. *C. R. S. Biol.*, t. 2, p. 1.433, 1926.

Nous sommes loin de l'époque où l'on admettait que la cholestérine était un produit de déchet, émanant de la substance nerveuse et éliminé par le foie (FLINT).

Dans ces derniers temps (1), il semblait démontré que la cholestérine relevait d'une double origine exogène et endogène. L'origine endogène nous semble bien mal fondée.

Origine exogène. — Les stérines interviennent pour une large mesure dans l'alimentation, sous forme de cholestérine animale ou cholestérine végétale (phytostérine), et constituent une source énorme de la cholestérine du sang et des tissus. C'est JANKAU (2) qui a montré le premier, en 1891, la disparition dans l'intestin de la cholestérine ingérée *pes os* et son passage dans le sang. PRIBAM (3), KUSUMOTO, etc... ont confirmé expérimentalement cette observation sur les lapins, les chats et l'homme. Ils constatèrent que l'administration de cholestérine par la bouche ne produit pas d'augmentation dans les fèces, ou seulement une augmentation proportionnelle très faible, ce qui indique vraisemblablement qu'une partie notable de cette substance a été absorbée par l'intestin et utilisée.

De plus, le sérum des animaux ainsi traité avait un pouvoir antihémolytique augmenté.

(1) POLU. Thèse de Médec., Nancy, 1931.

(2) JANKAU. *Archiv. S. exp. Patho. und Phar.* t. 29, p. 237, 1891.

(3) PRIBAM. *Biocem zeit*, t. 1, p. 22, 1905.

GIANI (1) a montré que la ligature du canal thoracique du chien supprime cette hypercholestérinémie d'origine alimentaire et que, au contraire, le chyle qui s'écoule d'une fistule de ce canal est beaucoup plus riche en ce produit. Donc l'intestin absorbe la cholestérine.

De nombreux auteurs sont venus confirmer cette manière de voir, à savoir que l'intestin est le lieu d'absorption de la cholestérine.

GRAVE et MUELLER (2) vont plus loin en attribuant une grosse importance à la sécrétion pancréatique et biliaire.

In vitro, la cholestérine est éthérifiée par une émulsion de suc pancréatique, surtout si l'on ajoute une petite quantité de bile.

In vivo, l'analyse du mucus intestinal, pendant le jeûne ou après absorption de nourriture, a confirmé ces résultats.

Ce serait peut-être la clef du mécanisme de l'absorption de la cholestérine d'origine exogène.

La même cholestérinémie se produit avec toutes les cholestérines végétales administrées par la bouche, aussi bien qu'avec les aliments riches tels que cervelles, ris de veau, rognons, œufs, fromages, etc...

Pour KLEIN (3), la cholestérinémie est, d'une manière générale, d'autant plus accusée chez une espèce animale que son régime moyen comporte une

(1) GIANI. *Colesterina*, p. 190. Nani, éditeur, Côme, 1917.

(2) MUELLER. *Journ. Biol. Chim.*, t. 27, p. 463, 1916.

(3) KLEIN. *Biochem zeit.*, t. 29, p. 17, 1910.

plus grande quantité de cholestérine ou de graisse. Très faible chez les rongeurs, le taux s'élève chez les herbivores pour s'accroître encore avec les insectivores, les omnivores et les carnivores.

F. ROSENTHAL (1) confirme l'importance de l'apport de cholestérine dû aux aliments, en étudiant l'influence de la nourriture de guerre en Allemagne sur la teneur en cholestérine du sérum. On sait que la nourriture des Allemands laissait, surtout au point de vue corps gras et viande, particulièrement à désirer.

GRIGAULT met en évidence le caractère transitoire de cette hypercholestérinémie alimentaire qui régresse aussitôt après la cessation du régime et l'oppose à l'hypercholestérinémie pathologique, plus durable.

L'auteur donne de nombreux chiffres d'analyses portant sur des sujets sains, cliniquement parlant. En voici la moyenne.

Avec la méthode de GRIGAULT appliquée au sérum :

1913		1 gr. 20 à 1 gr. 40
1919		0 gr. 68

Origine endogène. — L'origine endogène, dont nous ne sommes aucunement partisan, a été soutenue :

1° LINOSSIER (2) considère comme impossible qu'une substance aussi répandue que la cholestérine,

(1) ROSENTHAL. *Dent. Med. Woch.*, t. 45, p. 571, 1912.

(2) LINOSSIER. *Arch. mal. app. dog.*, t. 6, p. 241, 1912.

et de ce fait paraissant essentielle à la vie de tout protoplasma, puisse être livrée au hasard de l'alimentation.

Argument purement philosophique, auquel nous pourrions répondre de même : la nature et l'instinct ont toujours guidé l'homme et les animaux ;

2° COLLUM, HALPHIN et DRESDE (1) virent que des poules, soumises à un régime alimentaire privé de lipides, produisent des œufs contenant des graisses et de la cholestérine, comme des poules soumises à un régime normal ;

3° DEZANI (2) soumet des souris blanches à une alimentation privée de cholestérine (farine de maïs épuisée au soxhlet) et voit ces animaux croître régulièrement ;

4° GARTNER et FOX (3) trouvent dans les fèces une élimination supérieure à l'ingestion, chez les enfants, au cours des trois premiers mois.

Tous ces arguments ne constituent en rien une preuve irréfutable de synthèse. Il peut très bien s'agir d'un simple phénomène de mobilisation dans les organes emmagasinisateurs, comme cela arrive pour la fonction glycogénique du foie.

D'ailleurs ELLIS et GARTNER (4) ont dosé le

(1) COLLUM, HALPHIN et DRESDE, cités par COLOMBIÈS, Thèse doct. méd., p. 9. Toulouse, 1924.

(2) DEZANI. *Arch. ital. biol.*, t. 60, p. 396, 1913.

(3) GARTNER et FOX. *Proced of the Royal Soc.* (B), t. 98, p. 76. 1925.

(4) ELLIS et GARTNER. *Proced of the Royal Soc.*, t. 81, p. 128, 1909.

contenu, en cholestérine, de l'œuf et du poussin aussitôt après sa sortie de la coque et ne trouvent aucune différence. Donc, dans la transformation de l'œuf en un organe pluricellulaire, il n'y a pas eu formation de cholestérine, donc pas de synthèse.

Ensuite, en comparant à nouveau la cholestérine des poulets à peine sortis de l'œuf avec celle des poulets élevés pendant plusieurs jours et soumis à des régimes divers (ordinaire, à cholestérine et sans cholestérine), ils virent que la cholestérine sanguine variait en étroite dépendance avec celle introduite par les aliments, donc pas de synthèse.

Le deuxième argument est facile à réfuter. Tout le monde sait que les œufs, avant d'être pondus, existent dans les oviductes, complètement formés depuis fort longtemps et sans doute bien avant l'institution du régime décholestériné.

Quant aux arguments trois et quatre, les réserves en cholestérine du corps entrent en jeu, les souris par leurs réserves personnelles, les enfants par la cholestérine à eux fournie par la mère au cours de la gestation, comme pour la réserve en fer.

BOISSARD, en 1912, par des injections d'adrénaline, voit la cholestérine du sang augmenter et provoque même des plaques athéromateuses. GLASER, partisan lui aussi de la théorie endogène, invoque une action du grand sympathique et ce serait un état vagal qui présiderait à l'origine de l'hypercholestérinémie.

Nous supposons, beaucoup plus simplement, que l'adrénaline intervient uniquement comme un poison

que l'organisme cherche à neutraliser par une mobilisation intensive de cholestérine.

ABELOUS et SOULA, de Toulouse, en 1924, remarquent que le sérum des chiens normaux, en digestion d'un repas gras, s'enrichit *in vitro* de cholestérine alors que la proportion des acides gras y diminue; ce fait, appuyé sur ce que seul le sérum des animaux ayant ingéré des graisses présentent une cholestérine accrue, incite à penser que c'est aux dépens des acides gras que se forme la cholestérine. Mais nous ferons remarquer à ces auteurs que la cholestérine possède une fonction alcool et qu'elle a ainsi le pouvoir et même le devoir de s'unir aux acides, et surtout aux acides gras, pour se transformer en éthers. Or, comme dans un dosage on dose la totalité de cholestérine (cholestérine libre + ses éthers), il est normal qu'ils aient trouvé un enrichissement du sang en cholestérine (apport alimentaire) alors que, parallèlement, ils aient remarqué une diminution d'acides gras, ceux-ci ayant été utilisés pour former des éthers.

On a voulu prouver aussi l'origine endogène :

C'est un fait bien démontré que l'ingestion de cholestérine amène l'apparition, dans le sang, d'une quantité de ce produit bien supérieure à celle qui a été ingérée. Après LEMOINE et GÉRARD, WIDAL, WEILL et LAUDAT ont fait la même remarque. Voici ce qu'ils ont observé.

Ils prélèvent du sérum chez des sujets sains et à jeun depuis quinze heures, puis de nouveau, trois ou quatre heures après un repas composé de viande, beurre et pommes de terre. Ils constatèrent que la

cholestérine, qui était de 1 gr. 95 à jeun, devenait de 2 gr. 60 après le repas. Or, en calculant la quantité de cholestérine contenue dans les aliments ingérés, ils trouvent qu'elle est de 0 gr. 50 tandis que l'augmentation est de 0 gr. 65, soit 0 gr. 15 de plus qu'il n'en a été incorporé par l'organisme, et cela par litre de sang. D'où ces auteurs en tirent une preuve irréfutable de formation endogène de cholestérine. Mais il ne faut pas oublier qu'il existe un cycle hépato-entérique et une réabsorption intestinale de la cholestérine biliaire car, comme nous le verrons plus loin, la bile déverse dans l'intestin 7 à 8 grammes de cholestérine par vingt-quatre heures.

CHAUFFARD et GRIGAULT placent au premier rang, parmi les organes producteurs de cholestérine, les capsules surrénales, en se basant sur le parallélisme remarquable entre la teneur en ce corps des capsules surrénales et celle du sang.

Mais l'extirpation d'une ou de deux surrénales entraîne une hypercholestérimie (SOKALOFF, de Pétrograd) (1) que l'on peut expliquer comme résultant de l'acidose et des phénomènes toxiques consécutifs à la surrénalectomie (HUECK).

L'École allemande, avec ASCHOFF et LANDAU (2), nie aux capsules surrénales, ainsi qu'aux autres organes : rate, corps jaunes, etc... tout rôle chole-

(1) SOKALOFF. *Dent. Archiv für Klin Medizin Leipzig*, juin 1924.

(2) ASCHOFF et LANDAU. *Beit. f. Patho. Anat. und Patho.*, t. 47, p. 1, 1910; t. 56, p. 143, 1913.

stérinogène et soutient que ces organes ne sont que des lieux de dépôts.

De plus, la théorie surrénalienne n'est pas vérifiée dans la lithiase biliaire. Enfin, KUMAMURA constate que les surrénales de certains animaux sont dépourvues de cholestérine alors que, pourtant, il s'en trouve dans leur sang.

En résumé, nous n'admettons qu'une seule origine, l'origine alimentaire, ce qui nous permettra, comme nous le verrons plus loin, de modifier complètement les directives de la thérapeutique.

Métabolisme de la cholestérine. —

Les partisans de la théorie endogène ont passé en revue tous les organes de l'économie et chacun de ces organes, d'après leurs conclusions, est un centre formateur de cholestérine, en plus ou moins grande quantité. Rien d'étonnant qu'ils aient trouvé de la cholestérine dans tous les viscères et les glandes à sécrétion interne ou externe, puisque nous avons vu que cette substance existait partout si l'on voulait bien la chercher.

Nous avons vu, précédemment, que la cholestérine était apportée à l'organisme par l'alimentation.

Or, comme la glucose, les graisses et toutes les nombreuses substances qui participent aux phénomènes vitaux, elle subit un métabolisme.

C'est ce métabolisme que nous allons essayer d'expliquer :

I. ARRIVÉE DANS L'ORGANISME.

a) *L'enfant naît avec une réserve de cholestérine*

qui lui est fournie par sa mère. En effet, au cours de la grossesse, l'organisme maternel fournit une grande quantité de cholestérine qu'il n'utilise pas pour lui-même et qui va se fixer dans le placenta et dans le fœtus. Dans le placenta, la cholestérine s'accumule en quantité plus considérable que dans les autres organes, pour y remplir un rôle défensif en faveur de l'enfant vis-à-vis des infections venant de la mère. Dans le fœtus, cette cholestérine forme des réserves en vue des luttes futures que l'enfant aura à soutenir contre les maladies. Il se passe un phénomène du même genre que celui qui a été soutenu par LAMBLING, à propos du transport du fer de la mère au fœtus. Et ce transport physiologique semble être démontré par le fait même que les enfants de parents arthritiques ont une cholestérinémie plus forte que les enfants ordinaires (SYSACK et WIFLAND).

2° *L'adulte a emmagasiné au cours de son existence, par son alimentation,* une réserve de cholestérine qui imprègne tous ses organes, tous ses tissus, le sang n'étant qu'en simple niveau d'eau.

Cette cholestérine qui entre par les aliments passe dans l'intestin, les chylifères, arrive au sang qui la distribue partout.

Que deviendrait-elle, en effet, si elle n'était pas emmagasinée, puisqu'elle ne passe pas complètement dans les fèces. D'ailleurs GRICAULT avait déjà attiré l'attention sur ce fait que l'augmentation, plus ou moins considérable de la cholestérine d'origine alimentaire, était transitoire (s'opposant ainsi à l'hypercholestérinémie pathologique), cette substance sem-

blant tendre, dans l'organisme animal, vers un état d'équilibre bien défini.

Tous les organes, ainsi que le tissu reticulo-endothélial, fixent la cholestérine; citons le poumon (ABELOUS et SOULA) et surtout le foie (NITZESCU et CADARIN) (1).

Le sang de la veine porte est toujours plus riche en cholestérine que le sang de la veine sus-hépathique, la différence est en moyenne 0 gr. 185 pour 1.000 centimètres cubes de sérum, en faveur de la veine porte. Et ces auteurs affirment que le pancréas, par sa sécrétion endocrine, joue un rôle principal dans la fixation de la cholestérine.

Le foie excrète la cholestérine : « La cellule hépatique puise la cholestérine dans le sang et la déverse dans la bile. » (LABBÉ et BITH.) Le rapport entre la cholestérine biliaire sanguine et celle ingérée par les aliments semble être démontré aujourd'hui avec une certitude suffisante. Ce sont les conclusions de FASIANI (2) et de BORGATTI (3), qui décrivent l'hypercholestérinémie comme un phénomène constant des ictères par rétention et des occlusions expérimentales du canal cholédoque.

II. ÉLIMINATION DE LA CHOLESTÉRINE.

La cholestérine de l'organisme est éliminée sous différentes formes :

(1) NITZESCU et CADARIN *C. R. S. Biol.*, t. 8, p. 296, 1925.

(2) FASIANI. *Archiv. ital. biol.*, t. 68, p. 213, 1918.

(3) BORGATTI. *Il polichino*, t. 22, p. 477, 1925.

a) *A l'état pur ou sous une forme très voisine*, par l'urine, la sueur, le produit des glandes sébacées et conjonctivales, le liquide prostatique, le sperme, les crachats, surtout chez les tuberculeux.

Cette élimination est fort minime, au moins dans les conditions normales ; l'élimination principale a lieu par les fèces.

Mais il ne faudrait pas croire que toute la cholestérine biliaire soit ainsi éliminée, non, il existe un cycle entéro-hépatique biliaire ou, mieux, hépato-entérique, c'est-à-dire qu'une partie de la bile et, par conséquent, de cholestérine, est absorbée au niveau de l'intestin pour retourner au sang.

b) *Sous forme de coprostérine* provenant certainement d'une réduction de la cholestérine dans notre organisme, qui doit vraisemblablement être attribuée à la putréfaction intestinale, car les conditions qui tendent à diminuer cette putréfaction : cuisson des aliments (GARTNER), régime lacté (MUELLER), limitent aussi la production de coprostérine.

c) *Par oxydation*. La cholestérine est très stable au point de vue des processus habituels d'oxydation, dans nos laboratoires, et c'est pourquoi beaucoup de biologistes ne conçoivent pas *in vivo* la combustion de cette substance. On admet cependant qu'une oxydation lente mais continuelle et, par conséquent, aussi énergique, comme la rouille, se passe constamment au sein des tissus et que c'est principalement dans le sang et dans le poumon que la cholestérine subit une oxydation partielle, en fixant de l'oxygène (LIFSCHÜTZ,

1914), pour se transformer en oxycholestérine, isocholestérine et métacholestérine.

Or, ces différentes cholestérines oxydées ne seraient pas le terme ultime de l'oxydation de la cholestérine, une oxydation plus poussée conduisant à l'acide cholalique et aux acides biliaires, fait qui semble prouvé depuis que HAMMARSTEN (1923) a montré que, chez les silaciens, les sels biliaires étaient représentés par des éthers sulfuriques d'alcools homologues de la cholestérine.

D'ailleurs GRIGAULT, et ensuite FASIANI et BORGATTI (1925), a démontré que, par suite de la suppression de la sécrétion biliaire (ictère par rétention, ligature du choledoque), la cholestérine est retenue dans l'organisme en même temps que ses congénères, la bilirubine et les sels biliaires.

De plus, il y a une forte disproportion entre la quantité de cholestérine qui disparaît de l'organisme par le foie et la faible proportion qui apparaît dans la bile.

Tout porte à croire que la cholestérine, éliminée par le foie, apparaît dans la bile, en majeure partie, sous forme d'un produit de transformation.

Les analogies de constitution et la parenté chimique qui retient la cholestérine à l'acide cholalique ont fait penser à une transformation, par oxydation, de la cholestérine en acide cholalique.

L'élimination principale a donc lieu par le foie. En vingt-quatre heures, la bile déverse dans l'intestin de 6 à 7 grammes de cholestérine (1). Une grande

(1) ROGER. *Physiologie*, p. 73.

partie de la cholestérine en nature est attaquée par les microbes et rejetée avec les matières fécales sous forme de cosprostérine, tandis que l'autre partie, par le cycle entéro-hépatique ou, mieux, hépato-entérique, est réabsorbée par l'intestion et retourne au sang qui la ramène au foie, son point de départ.

Survient-il une infection, la cholestérine est transformée, le foie la reprend et la rejette sous forme d'acide et de sels biliaires.

L'organisme a-t-il besoin d'un effort, d'une protection, vite la cholestérine se mobilise à l'endroit voulu (pus, masses ganglionnaires, masses tuberculeuses, cancéreuses, abcès de fixation, etc... .

TROISIÈME PARTIE

CYCLE DE LA CHOLESTÉRINE

La cholestérine, qui existe dans le sang et dans tous les tissus d'une manière constante, est susceptible cependant de subir de nombreuses influences.

Il existe des variations physiologiques et des variations pathologiques.

Physiologie. — Nous avons envisagé l'influence de l'alimentation sur le taux de la cholestérine en étudiant son métabolisme.

Le sommeil et la marche (ROUZAUD et CABANIS) (1) ne donnent pas de variations intéressantes.

La soif et la suppression d'eau entraînent une faible, mais nette hypercholestérinémie; cette variation, signalée par GARAFEANO et DERIVICI (2), ne peut nous étonner, elle cadre bien avec le rôle joué par la cholestérine dans nos tissus, vis-à-vis de l'eau.

(1) ROUZAUD et CABANIS. *C. R. S. Biol.*, t. 74, p. 469, 1913.

(2) GARAFEANO et DERIVICI. *C. R. S. Biol.*, t. 90, p. 524, 1924.

Dans la période menstruelle de la femme, l'hypercholestérinémie est manifeste. GONALONS (1) constate deux cas : ou bien elle apparaît cinq à sept jours avant les règles et s'abaisse pour retomber à la normale, après la menstruation ; ou bien elle augmente progressivement, pour atteindre seulement son maximum le quatrième jour des règles.

L'état physiologique causé par la gestation a une influence très notable sur la cholestérine de l'organisme. Il y a hypercholestérinémie pendant toute la durée de la grossesse (GRIGAULT) (2).

Dans les sept premiers mois, la plupart des femmes ont un chiffre supérieur à 2 grammes. Pendant les deux mois qui précèdent la parturition, l'hypercholestérinémie est un fait presque constant, la moyenne étant de 2 gr. 45 et ceci jusqu'à la fin de la période gravidique.

Après l'accouchement et dans les six jours qui suivent, on voit la courbe osciller avec des dépressions qui la ramènent à des limites ordinaires ; cependant l'hypercholestérinémie réapparaît vers le deuxième jour, pour diminuer insensiblement jusqu'à la normale atteinte à la fin du deuxième mois.

Il serait sans doute intéressant de faire des dosages en série, sur les femmes gravidiques, et de voir si une hypocholestérinémie, ou même une cholestéri-

(1) GONALONS. *Bull. mém. Soc. Méd. Hôpitaux*, t. 41, p. 749. 1917.

(2) GRIGAULT. *Biologie médicale*, t. 11, p. 111, 1913.

némie normale n'auraient pas d'influence sur l'apparition ultérieure d'une complication.

Pathologie. — De très nombreux auteurs, LEMOINE, GÉRARD, CHAUFFARD, LAROCHE, GRIGAUT, DEFAYE, reprenant l'ancienne idée de TROUSSEAU, ont étudié les variations de la cholestérine dans les différentes maladies.

Ces modifications peuvent se traduire, soit par de l'hypercholestérinémie ou de l'hypocholestérinémie, soit par des dépôts de cholestérine pure ou combinée à d'autres produits, dans des points déterminés de l'organisme.

Dépôts locaux. — Une quantité d'observations médicales ont montré que les accumulations pathologiques de la cholestérine ne sont pas rares, en des points très divers de l'organisme.

Calculs biliaires. Les types les plus remarquables de ces dépôts sont les calculs biliaires où, d'ailleurs fut rencontrée la cholestérine pour la première fois. Tous les calculs, ainsi que la boue biliaire, renferment une énorme quantité de cholestérine et même certains calculs en contiennent jusqu'à 90 %.

Empyème tuberculeux. M.-J. BARBIER (1) rapporte un cas de pleurésie tuberculeuse datant de 1896, non ponctionnée, ayant évolué cliniquement de façon latente jusqu'à des accidents cardiaques, en

(1) BARBIER, *Presse Médicale*, n° 34, 1926.

1925. Le liquide avait évolué classiquement vers l'empyème tuberculeux chronique et présentait à la ponction une teinte chocolat au lait. Il était constitué presque uniquement de gouttelettes graisseuses et par de très nombreux cristaux de cholestérine. Le dosage montrait 25 % de cholestérine, alors qu'on retirait, en deux ponctions, 1.900 grammes de liquide (soit l'énorme quantité de 475 grammes de cholestérine).

CHAUFFARD et son école ont démontré que le xanthelasma, caractérisé par l'apparition de nodosités et de petites taches jaunes sur la peau, était dû à des dépôts de cholestérine. Enfin, nous en trouvons dans les différentes maladies oculaires : cataractes, arc sénile de la cornée, synchisis.

Les aortes atéromateuses en renferment dix fois plus que les aortes normales. L'athérome, microscopiquement (CHOLTUS) (1), est caractérisé par de petites taches blanc jaunâtre formées par la dégénérescence cellulaire, des dépôts d'acides gras, de cholestérine et de sels calcaires.

Les auteurs contemporains, LAUBRY en particulier, voient, dans l'arthritisme et l'artériosclérose, deux localisations différentes d'un seul et même processus.

On a l'impression très nette, nous dit HEITZ, que la cholestérine a été appelée, en quelque sorte, du sang vers les segments artériels, altérés par les infections et les intoxications passagères.

MURCHINSON a noté que l'athérome artériel, qui

(1) CHOLTUS. Thèse médec., Nancy, 1931.

survient dans l'âge adulte, se rencontre surtout chez les sujets affectés de diathèse urique ou de goutte.

Notons, en passant, que ces deux sortes de sujets sont des hypercholestériméniques, d'où l'explication de la genèse de l'athérome que nous donne CHAUFFARD.

L'hypercholestériménie est, nous le savons, constante chez les goutteux (COLOMBIÈS). Elle a pour corollaire habituel des dépôts de cholestérine fixée et nous voyons la cholestérine entrer pour une bonne part dans la formation des tophi.

Affections généralisées. — Nous distinguons, dans cette partie, trois sortes de maladies bien tranchées :

Les maladies aiguës se traduisent par de l'hypocholestériménie ;

Les maladies chroniques avec hypercholestériménie manifeste ;

Les maladies mixtes (tuberculose et syphilis) à phases aiguës dans les périodes chroniques.

Maladies aiguës

Maladies infectieuses. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre les conclusions suivantes :

Dans les infections, le taux de la cholestérine du sang subit de profondes modifications. Deux facteurs, surtout, semblent régir la courbe réactionnelle cholestériménique et lui inspirer ses caractères : ce sont l'intensité et la durée de l'infection, c'est pourquoi l'on peut ainsi distinguer trois types principaux de

réaction correspondant aux infections légères, aux infections moyennes et aux infections très graves.

1° Dans l'infection légère (érysipèle abortif de la face, angine commune) le taux de la cholestérine est à peu près invariable, peu ou pas du tout modifié;

2° Dans l'infection plus grave, c'est-à-dire de moyenne intensité (érysipèle sérieux, pneumonie franche, rougeole normale), on voit apparaître une période d'état, c'est-à-dire de décharge microbienne, pendant laquelle la cholestérine du sang baisse et baisse d'autant plus que cette décharge microbienne est plus forte et, au moment de la défervescence, la cholestérine remonte, et ceci pendant toute la convalescence, pour arriver enfin à un état hypercholestérinémique secondaire.

D'une manière générale, on peut dire que la courbe cholestérinémique suit, en sens inverse, l'évolution de la courbe de température à laquelle elle est même, jusqu'à un certain point, proportionnée, et ces deux courbes s'entrecroisent au moment de la défervescence;

3° Dans les infections très graves, à marche suraiguë ou à forme prolongée, dont la mort est la terminaison fatale, la cholestérine est profondément abaissée sans pouvoir jamais présenter d'hypercholestérinémie secondaire.

Chez les typhiques. CHAUFFARD et Guy LAROCHE-GRIGAULT ont reconnu que, pendant le premier septenaire de la fièvre typhoïde, le taux de la cholestérine du sérum sanguin est faible et, le plus souvent, infé-

rieur à la normale. Puis la courbe devient progressive, ascendante, pour atteindre son maximum entre le vingt-septième et cinquante-sixième jour. Ce maximum se produit au moment de la défervescence et dans les huit jours qui suivent. La courbe s'abaisse ensuite assez rapidement, pour revenir à la normale en trois semaines environ.

Dans les cas de rechute ou de perforation, la cholestérine tombe brusquement au-dessous de la normale (1).

Ces conclusions, dont GRIGAULT avait posé le principe, ont été vérifiées par de nombreux auteurs. Nous citerons la publication suivante (2) :

« MM. LEREBoullet, DAVID et DONATO apportent les résultats de la recherche de la cholestérine effectuée dans soixante cas de diphtéries, dont quarante d'angines malignes.

» En examinant leurs malades à plusieurs reprises (cinq cents dosages de cholestérine sanguine ont été ainsi pratiqués), les auteurs ont vu que, au cours des angines diphtériques, la cholestérine obéissait aux mêmes lois que celles des autres maladies infectieuses, mais avec des caractères mieux tranchés.

» Dans les angines malignes, la cholestérinémie est le plus souvent abaissée dès le début; cet abaissement devient constant à la période d'état, surtout dans les cas précocement mortels. L'hypocholestérinémie persiste pendant toute l'évolution de la maladie,

(1) *C. R. Société biologique*, 14 janvier 1911.

(2) GRIGAULT. *Presse Médicale*, n° 29, 1928.

associée ou non à une hyperazotémie dans certains cas graves. Lorsque la guérison survient, on assiste à un relèvement progressif de la cholestérine sanguine.

» Dans les angines communes, la cholestérinémie est normale ou légèrement abaissée. Une hypocholestérinémie assez prononcée s'observe au cours des accidents sériques accentués, alors même que la sérothérapie a été faite en dehors de la diphtérie. Inversement, lors de la paralysie diphtérique, il est assez frappant de constater une hypercholestérinémie assez marquée.

» Les infections, associées ou secondaires, augmentent toujours le fléchissement du taux de la cholestérinémie, et c'est dans les cas de streptodiphtérie mortels que les auteurs ont observé les chiffres les plus bas. »

Cette publication, très intéressante, nous prouve bien le rôle joué par la cholestérine dans la défense de l'organisme.

Maladies chroniques

Brightisme. L'hypercholestérinémie est un phénomène très fréquent, au cours de la néphrite chronique, où elle atteint parfois des chiffres considérables pouvant s'élever jusqu'à 15 grammes et plus par litre (GRIGAULT).

Il existe un rapport inverse, entre le taux de la cholestérinémie et le taux de la rétention azotée.

C'est ainsi que les malades, qui possèdent une hypercholestérinémie notable dépassant 4 grammes, ont généralement une rétention azotée très faible

inférieure à 0 gr. 80. Réciproquement, chez les azotémiques dont le chiffre de l'urée est supérieur à 2 gr. 50, le chiffre de la cholestérinémie, au contraire, est normal ou dépasse à peine le taux normal supérieur.

Ce rapport inverse s'observe bien par les dosages en série. « On voit la cholestérine du sang s'abaisser en même temps que croît l'urée du sérum et que le malade s'achemine vers le coma terminal. Au contraire, chez des malades en voie d'amélioration, nous avons vu la cholestérinémie augmenter à mesure que l'azotémie rétrocedait. »

Cela n'est pas pour nous surprendre, si l'on admet qu'urée et cholestérine sont ici le témoin de processus physiologiques inverses, l'azotémie décelant les propriétés de l'auto-intoxication alors que l'hypercholestérinémie doit être envisagée comme un mode de défense et de protection antitoxique de l'organisme. Lorsque l'urée est décelée en faibles proportions dans le sang, alors que l'organisme peut faire les frais de la défense, la cholestérine croît, mais, quand la mort est proche et l'azotémie très forte, le taux de la cholestérine baisse brusquement dans le sang.

Voici une observation rapportée par DEFAYE (1):

« *Néphrite chronique urémigène.*

» Homme, 22 ans, entré à l'hôpital le 30 avril.

» Dans l'enfance eut la rougeole et la variole. A 16 ans, à la suite d'excès d'alcool et d'exposition au

(1) DEFAYE. Thèse de Médec., Bordeaux, 1912.

froid, eut pour la première fois de l'œdème des jambes et 4 grammes d'albumine dans les urines.

» Depuis, signes de brightisme, troubles sensoriels de plus en plus accentués. En février : faiblesse générale, douleurs lombaires, perte du sommeil.

» Le 18 avril, première crise de convulsions. Crise répétée chaque jour pendant une semaine. Pas d'élévation de température ni de vomissements.

» Admis à l'hôpital, il eut deux crises de convulsions dans la même journée du 30 avril. Présence d'albumine dans les urines.

» Rien de pathologique pour les autres viscères.

» Première saignée le 2 mai, cholestérinémie 2 gr. 10, azotémie 3 gr. 60; deuxième saignée le 3 mai, cholestérinémie 3 gr. 72, azotémie 4 grammes; troisième saignée le 9 mai, cholestérinémie 1 gr. 21, azotémie 5 gr. 10.

» Ce malade est mort le 9 mai. »

Nous voyons bien, par cette observation, l'antagonisme entre urée (témoin de l'intoxication) et cholestérine (chargée de la défense).

Hépatiques. Le chapitre des hépatiques est complexe et la cholestérinémie est variable, suivant les différentes affections et leur étiologie.

C'est ainsi qu'on ne trouve pas de variations du taux de la cholestérine dans le sang des cirrhotiques, qu'il s'agisse de cirrhose de HANOT ou de cirrhose de LÆNNEC, sauf, bien entendu, à la période terminale de la maladie où la cholestérinémie suit la loi générale, par conséquent, tend de plus en plus à diminuer,

ceci étant en rapport avec la cachexie et la déficience de l'organisme. Le foie cardiaque, témoin de l'asystolie du sujet, n'entraîne pas non plus de variations.

L'ictère hémolytique, congénital ou acquis, évolue également sans augmentation de la cholestérinémie, et c'est un élément de plus qui oppose les ictères hémolytiques aux ictères d'autre nature (GRIGAULT).

Il n'en est pas de même dans les états qui s'accompagnent de troubles de la sécrétion biliaire où l'on rencontre, comme chez les brightiques, une forte hypercholestérinémie pouvant atteindre des chiffres extrêmement élevés, jusqu'à 15 grammes et plus par litre (en général 2, 3 et même 4 grammes).

D'une manière générale, il existe un certain rapport entre le taux de la cholestérinémie et l'intensité de la rétention des autres éléments de la bile.

Ce parallélisme, toutefois, n'est nullement forcé et nombreux sont les cas où l'on observe une dissociation entre la rétention de la cholestérine et celle des autres éléments de la bile, sels biliaires et pigments biliaires.

C'est ce que l'on peut voir dans les états lithiasiques et xanthélasmiqes, où une hypercholestérinémie notable peut exister en dehors de tout ictère (GRIGAULT); inversement, dans certains cas d'ictères par rétention, l'hypercholestérinémie peut faire totalement défaut (CHAUFFARD, GRIGAULT, AZOTE).

Tuberculose. La tuberculose, maladie sociale, est également en rapport avec la cholestérine. Le premier travail d'ensemble fut exécuté en 1911, par CHAUFFARD et ses élèves. Ces auteurs constatèrent que le

taux de cholestérinémie reste normal chez les tuberculeux apyrétiques, quelle que soit la période de la maladie, tandis qu'il est constamment abaissé chez les tuberculeux fébriles et cela d'autant plus que la température est plus élevée et que l'état général est plus mauvais.

Depuis, de nombreux auteurs fouillèrent cette question, qui a été magistralement exposée dans la thèse de POLU (1).

En résumé, nous nous trouvons en présence de deux écoles à idées et conclusions diamétralement opposées.

1° Les uns, à la suite de LEMOINE et GÉRARD (2), attribuent un rôle prépondérant à la cholestérine, dans la défense de l'organisme contre la tuberculose.

En 1913, VALOIS, dans sa thèse (3), note un rapport constant, pour ainsi dire mathématique, entre les modifications de l'état général et les variations de la cholestérinémie chez les tuberculeux. Pour lui, l'hypocholestérinémie correspond toujours à un état général précaire, alors que l'hypercholestérinémie est en rapport avec un état général assez satisfaisant; la cholestérine lui semble être l'un des facteurs de défense de l'organisme contre l'infection bacillaire, mais son rôle, déclare-t-il, a été exagéré et il ne faut pas lui attribuer une influence exclusive dans le processus de guérison.

(1) POLU. Thèse de médéc., Nancy, 1931.

(2) LEMOINE et GÉRARD. *Traitement de la tuberculose par les lipides biliaires*. Paris, 1926.

(3) VALOIS. Thèse de doct. médéc., p. 14, Lyon, 1913.

Vers la même époque, BARBARY et BALESTRE (1) déclarent que la cholestérine, dont le taux cependant est variable dans le sang, représente un véritable index de pronostic;

2° Les autres, avec SISTO (2), JULLIAN et Martin ROSS (3) et VITTE (4), admettent que la cholestérinémie, même dans les tuberculoses fortement évolutives, oscille toujours dans les limites des variations considérées comme physiologiques (1 gr. 40, 1 gr. 90), que la courbe de la cholestérinémie est essentiellement instable (POLU) et que, par conséquent, on ne peut tirer aucune indication pronostique ni aucun renseignement sur l'activité des lésions.

Voici une partie des conclusions de POLU :

a) Un dosage unique ne peut nous renseigner sur le taux de la cholestérine des tuberculeux, qui est essentiellement instable;

b) Des dosages répétés sont donc nécessaires;

c) Ces dosages nous ont montré que l'hypocholestérinémie est habituelle chez les bacillaires pulmonaires, qu'elle peut être passagèrement très marquée et qu'elle n'a aucun rapport avec l'évolution ultérieure de la maladie;

(1) BARBARY et BALESTRE. Une méthode de mise en état de résistance de l'organisme, base de la thérapeutique antituberculeuse. *Bull. Acad. Méd.*, n° 18, t. 113, p. 466, 6 mai 1930.

(2) SISTO. Recherches sur la cholestérinémie. *Rivista aspèdaliara*. Rome, 15 octobre 1920.

(3) JULLIAN et ROSS. La cholestérine du sérum sanguin chez les tuberculeux. *C. R. S. Biol.*, t. 93, p. 177, 1925.

(4) VITTE. *Médec.* Bordeaux, 1928-29.

d) Le taux de la cholestérine sanguine n'a donc aucune valeur, au point de vue pronostic de la tuberculose.

Les auteurs étrangers sont plus favorables à notre conception.

PALACIO (1) conclut : « Plus l'hypocholestérinémie est accentuée, plus le pronostic est défavorable, plus la cholestérinémie se rapproche de la normale et la dépasse, plus le pronostic est favorable. »

Il constate, en effet, les faits suivants :

a) Une diminution marquée de la cholestérine du sang dans les formes aiguës de la bacillose pulmonaire;

b) Une diminution de la cholestérine du sérum dans la tuberculose pulmonaire évolutive, diminution qui accompagne les poussées évolutives, s'accroît dans ses progrès et s'atténue ou disparaît dans ses rémissions et qui, enfin, est d'autant plus marquée que l'état général est mauvais et la température élevée;

c) Une cholestérinémie normale, dans les bacilloses stationnaires ou inactives (latentes);

d) Enfin, une augmentation marquée de la cholestérinémie dans les bacilloses fibreuses extensibles, fréquentes chez les sujets syphilitiques.

Vers la même époque, GRAVULA et VIOR (2)

(1) PALACIO. Variations de la cholestérinémie dans les différentes formes anatomo-cliniques de la tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale Argentine*, 10 septembre 1924.

(2) GRAVULA et VIOR. La cholestérinémie dans la tuberculose pulmonaire. *Archives des mal. de l'app. digest.*, t. 17, p. 663, 1928, et *C. R. Soc. Biol.*, t. 97, p. 769, 1927.

publient les résultats d'importantes recherches qu'ils avaient entreprises chez cent sujets présentant des formes variées de tuberculose pulmonaire. Leurs conclusions se rapprochent de celles de PALACIO et ils terminent ainsi :

« L'hypercholestérinémie indique un état d'immunité bien développée, l'inactivité et la non évolution des lésions pulmonaires, donc d'un bon pronostic; au contraire, l'hypocholestérinémie prouve une immunité déficiente, l'activité et l'évolution des lésions : elle est donc d'un pronostic grave. »

Si nous examinons impartialement les données des deux écoles, nous pouvons en extraire les bases suivantes :

Les deux théories admettent, et tous les auteurs sont obligés d'admettre, des variations importantes du taux de la cholestérine dans le sang. Seul, VITTE considère ces variations comme physiologiques. Ces variations sont plus ou moins prononcées (ce qui explique l'instabilité dont parle POLU), suivant les lésions et la défense de l'organisme. Bien entendu, il faut tenir compte, d'une part, de la gravité des lésions (siège, température, évolution dans le temps), d'autre part, de l'individu, de son âge et de sa résistance.

Les deux théories ne luttent que sur une question de détail : la valeur pronostique de la cholestérinémie. Or, cette question d'école, de chicane, ne doit pas nous faire perdre de vue que la plupart des tuberculeux sont des hypocholestérinémiques, sauf s'il y a grosse concomittance, que la cholestérine enlevée à

leur sang se retrouve dans les masses tuberculeuses, ce qui est démontré en anatomie pathologique (le caséum étant des savons cholestérinés), que celle-ci, s'éliminant ou non par les crachats, est de la cholestérine morte, par conséquent incapable pour toujours de servir à la défense de l'organisme.

QUATRIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE

L'étude de la cholestérine pourra fournir de précieuses indications, dans l'institution d'une thérapeutique raisonnée destinée à renforcer les processus de défense de l'organisme ou, au contraire, à lutter contre l'hypercholestérolémie dont on connaît les méfaits.

Enfin, on trouvera parfois, dans ces données, un élément de diagnostic permettant de distinguer les maladies évoluant dans des sens différents, au point de vue de la cholestérolémie. C'est ainsi qu'on peut différencier la néphrite hydropigène de la simple asystolie avec œdème, l'ictère hépatogène de l'ictère hémolytique, et que l'hypercholestérolémie, à elle seule, constitue parfois un excellent signe différentiel dans le diagnostic des formes douteuses de la cholélithiase.

Nous venons de voir, dans nos chapitres précédents, que la cholestérolémie diminuait dans toutes

les maladies infectieuses à la période d'état, c'est-à-dire de décharge microbienne, pour revenir progressivement à la normale pendant la convalescence et que, au contraire, dans les maladies chroniques, il y avait le plus souvent hypercholestérinémie, témoin de la déchéance de la cellule hépatique.

Nous avons vu quel rôle biologique primordial il fallait attribuer désormais à la cholestérine et que ses différentes actions, voir même ses dépôts, découlaient de son rôle antitoxique. Il vient donc à l'esprit, comme conséquence logique :

1° De donner de la cholestérine, pour renforcer la défense des organismes débilités, dans toutes les poussées aiguës;

2° En soustraire, au contraire, à l'organisme, dans les maladies chroniques à hypercholestérinémie manifeste.

Mais si nous sommes assez bien armés, en thérapeutique, pour lutter contre l'hypercholestérinémie, il n'en est pas tout à fait de même lorsqu'on veut essayer d'enrayer l'hypocholestérinémie.

Nous diviserons donc ce chapitre en deux parties bien distinctes :

- a) Traitement des hypercholestérinémiques;
- b) Traitement des hypocholestérinémiques.

Traitement de l'hypercholestérinémie. — Les hypercholestérinémiques, et nous avons vu qu'il fallait ranger sous cette rubrique les hépatiques, les brightiques, les arthritiques, les gouteux,

etc., sont des individus qui ont trop de cholestérine, non seulement dans leur sang, mais aussi dans tous leurs tissus.

Il faut voir, dans la genèse de l'hypercholestérinémie, trois processus différents :

a) Une hypercholestérinémie par alimentation trop riche en cholestérine, surtout les gouteux, qui sont de gros mangeurs;

b) Une hypercholestérinémie due à de la cholestérine fixée, morte, ayant servi à neutraliser les différents poisons exogènes ou endogènes de l'organisme et qui, en s'insolubilisant, s'est déposée un peu partout dans le corps (athérome, calculs biliaires, tophi, etc.);

c) Une déchéance de la cellule hépatique qui ne remplit plus suffisamment sa tâche d'excrétion.

Si, en thérapeutique, nous pouvons relativement peu de choses contre la cholestérine fixée, nous pouvons, par contre, en instituant un régime, réduire l'apport alimentaire en cholestérine.

C'est le régime hypocholestérinémique de CHAUFARD, consistant en la suppression des aliments dits cholestérinogènes, en viandes rôties et grillées, en légumes verts, lait écrémé, fruits et sucre.

Nous savons, d'autre part, que la bile est la grande porte de sortie de la cholestérine, puisqu'elle en déverse 6 à 7 grammes par vingt-quatre heures dans l'intestin. Mais nous savons aussi qu'une bonne partie de cette cholestérine biliaire est réabsorbée et retourne au sang. Si donc nous supprimons cette réabsorption en accélérant le transit de la bile, c'est-

à-dire que nous ne lui laissons pas le temps de pouvoir repasser dans le sang, nous soustrayons alors à celui-ci une forte proportion de cholestérine *bonne*.

C'est ce qu'on appelle la cure de décholestérinisation.

Cure de décholestérinisation. — Afin de parer aux accidents, pouvant résulter de la présence d'un excès de cholestérine, il est intéressant de savoir par quels moyens on peut arriver à diminuer la proportion de cette substance qui, en raison de son excès dans le liquide sanguin, peut aller se fixer dans certains organes et y provoquer des troubles.

Il y a pour cela trois indications primordiales à remplir :

- 1° Réduire le taux de la cholestérine circulante;
- 2° Augmenter l'activité de la cellule hépatique;
- 3° Faciliter l'élimination biliaire.

Pour cela, il faut combiner le régime avec les agents médicamenteux.

Régime. — Suppression des aliments riches en cholestérine, tels que jaunes d'œufs, cervelles, graisses, surtout animales.

Médicaments. — Cholagogues, parmi lesquels le benzoate de soude tient une place prépondérante, car si le salicylate de soude se montre encore plus actif comme éliminateur de la cholestérine, il peut offrir quelques inconvénients en ce qui concerne son élimination par le rein et sa fixation sur le tissu hépatique.

Solution :

Benzoate de soude \	25 grammes
Sirop d'écorces d'oranges amères	60 grammes
Eau distillée	320 grammes

Deux à six cuillerées à soupe par jour, dans un demi-verre d'eau de Vichy, de Pougues ou de Vittel. Chaque cuillerée contient 1 gramme de benzoate de soude.

L'administration de 2 grammes par jour de benzoate de soude avec de l'eau de Vichy (Hauterive), pendant une semaine, abaisse notablement le taux de la cholestérine contenue dans le sang.

Le boldo, sous forme de teinture (XXX à C gouttes) ou mieux, d'infusion hydro-alcoolique des feuilles, donne également de très bons résultats.

Feuilles de boldo contusées	50 grammes
Alcool à 90°	100 grammes
Vin de Malaga	1.000 grammes

Par verre de 25 à 30 centimètres cubes.

On obtient en même temps le rétablissement ou la régularisation de la sécrétion biliaire et une excitation de la diurèse.

Les extraits biliaires, les extraits de foie et, surtout, le foie frais de porc haché, à la dose de 120 à 200 grammes dans du bouillon tiède, ont également fourni de bons résultats, quoique inférieurs aux médicaments précédents.

On obtiendra encore un abaissement marqué du taux de la cholestérine, par l'emploi de l'hexaméthyl-

l'énététramine associée au salicylate et benzoate de sodium.

Enfin, les purgatifs à influence cholagogue, tels que l'évonymine et le podophyllin, se montrent très efficaces. Il en est de même du sulfate de soude, à la dose de 10 grammes chaque fois, pendant trois jours de suite.

Pilules :

Évonymine	{	â â
Podophyllin	} 3 centigrammes	
Extrait de jusquiame	} 5 centigrammes	

Une à deux pilules semblables, le soir au coucher, pendant trois jours ; repos de six jours et reprise (G. POUCHET) (1).

MM. LÆPER et BINET (2) ont étudié l'influence de quelques purgatifs sur le taux de la cholestérine sanguine. Leurs expériences ont porté sur le sulfate de Na, la rhubarbe, le phénolphtaléïne.

Voici leurs résultats :

L'abaissement de la cholestérinémie est constant, quel que soit son chiffre initial, mais il est infiniment plus accentué avec le sulfate de soude qu'avec la rhubarbe et la phtaléïne, ce qui était facile à prévoir, puisque c'est un cholagogue puissant.

Nous pouvons en conclure que la réabsorption intestinale de la cholestérine biliaire est considérable.

(1) POUCHET. *Les nouvelles connaissances médicales*, pp. 108 et 109, décembre 1924-janvier 1925.

(2) LÆPER et BINET. *C. S. R. Biol.*, p. 903, 1922.

Parmi les autres corps qui ont une action cholagogue moins connue, nous pouvons citer celle de l'atophan, du naphthoate et de l'oxynaphtoate de Na (CHABROL) (1).

Il est un point sur lequel nous voudrions attirer l'attention.

Tout le monde est d'accord sur l'action bienfaisante des cures hydrominérales, mais la pathogénie et le mécanisme de cette action bienfaisante ne sont pas encore démontrés d'une manière satisfaisante.

Pourquoi cette action ne se manifesterait-elle pas, tout simplement, par une cure de décholestérinisation?

Mais si cette cure est bienfaisante chez les hépatiques, les brightiques, les arthritiques, les gouteux, etc., qui sont tous des hypercholestérinémiques, elle est par le fait même funeste chez les individus qui manquent de cholestérine (débilisés, tuberculeux).

Il en découle tout naturellement que les purgatifs, à doses répétées, donnent les mêmes résultats et que c'est ainsi que trop de mères de familles débilitent la santé de leurs enfants.

Traitement de l'hypocholestérinémie. — Logiquement, le traitement de l'hypocholestérinémie doit être exactement le contraire de celui de l'hypercholestérinémie.

Il consiste, par conséquent :

1° A donner de la cholestérine, et la chose est assez complexe;

(1) CHABROL. *C. S. R. Biol.*, t. 2, p. 254, 1929.

2°. A ne pas supprimer la réabsorption de la cholestérine biliaire et, pour cela, il suffit tout simplement de ne pas abuser des eaux minérales, précédemment citées, ni des purgatifs ou des laxatifs cholagogues.

Comme traitement type de l'hypocholestérinémie, nous allons envisager celui de la tuberculose.

Traitement de la tuberculose. — « Jusqu'à présent nous ne possédons aucune thérapeutique spécifique de la tuberculose, ni sous forme de vaccination, ni sous forme de sérothérapie. » Cette proposition d'Armand DELILLE, adoptée par RENON, est malheureusement toujours exacte.

En l'absence d'une médication spécifique, l'observation clinique et l'empirisme thérapeutique ont démontré que, le plus souvent, la tuberculose pulmonaire avait une tendance spontanée à la guérison et qu'heureusement, dans le plus grand nombre des cas, il suffisait surtout de placer l'organisme atteint dans des conditions d'hygiène favorables pour obtenir la régression, voire même la guérison du processus tuberculeux. De là la triade classique : suralimentation, suraération, repos.

Nous plaçant au point de vue de notre étude sur la cholestérine, nous remarquons que la plupart des tuberculeux sont des hypocholestérinémiques, que la cholestérine enlevée à leur sang est fixée et se retrouve dans les masses tuberculeuses, qu'elle s'élimine ou non par les crachats.

Par conséquent, il venait à l'esprit de donner de

la cholestérine pour renforcer la défense de l'organisme.

L'idée n'est pas nouvelle et date de LEMOINE et GÉRARD qui, les premiers, ont institué un traitement de la tuberculose par des injections de paratoxine (1), substance obtenue en traitant des mélanges de bile par divers procédés qui éliminent les pigments biliaires. Au congrès de Genève 1908 et de Rome 1912, ces auteurs ont dit avoir eu des résultats heureux dans la moitié des cas de tuberculose pulmonaire.

Mais nous avons vu, dans notre étude chimique, que la cholestérine n'était pas soluble dans l'eau, mais seulement dans les solvants des graisses. Par conséquent on ne peut pas l'administrer pure et, cependant, ISCOVESCO (2) déclare avoir tiré de bons résultats en prescrivant jusqu'à 1 gr. 50 de cholestérine par jour, sous forme pilulaire, dans certaines anémies toxiques venimeuses ou pernicieuses et dans certaines chloroses et tuberculoses. L'auteur ajoute qu'il faut en donner 1 à 2 grammes par jour et que la substance est admirablement tolérée et digérée.

Ensuite survient la théorie de GRIGAULT, dont le principe était le suivant : L'exaltation, par une dose minime de cholestérine, des fonctions cholestérinogènes des divers organes.

Or, nous avons vu à propos des différents dosages, deux procédés, celui de BOIDIN et FLANDIN et celui de BETCHOV, basés sur la propriété antihémolytique

(1) LEMOINE et GÉRARD. *Formulaire*, 5^e édition, 1911.

(2) ISCOVESCO. *Presse médicale*, p. 554, 29 août 1908.

de la cholestérine vis-à-vis de certains glucoïdes, spécialement la saponine.

La cholestérine s'unit à la saponine, molécule à molécule, c'est-à-dire suivant la loi chimique des proportions définies. Elle n'agit donc pas comme catalyseur uniquement par sa présence, et ceci doit détruire la théorie de GRIGAULT qui veut qu'une petite quantité de cholestérine suffise pour exalter les organes cholestérinogènes et la défense de l'organisme.

Nous avons vu, d'autre part, en critiquant notre origine endogène, que la théorie de GRIGAULT attribuant aux surrénales un rôle prépondérant dans la genèse de la cholestérine, était assez difficile à accepter puisque l'ablation des deux surrénales entraîne l'hypercholestérinémie.

Enfin, nous avons vu aussi que personnellement nous étions partisan d'une théorie exogène, c'est-à-dire alimentaire.

D'ailleurs cette cholestérine alimentaire, par exemple celle contenue dans la cervelle, est parfaitement assimilable.

En conséquence, et c'est le but de notre travail, les injections de cholestérine, sous quelque forme que ce soit, sont absolument insuffisantes quant aux doses et doivent être remplacées par une alimentation riche en cholestérine qui à le double avantage d'être assimilable et de pouvoir être donnée à des doses beaucoup plus élevées (une simple cervelle de veau équivalant à au moins cinquante piqûres des meilleures spécialités).

N. B. — La teneur en cholestérine des principaux aliments a été exposée au début de notre seconde partie.

Pour terminer, signalons que LÆPER prescrit la cholestérine dans l'anémie des entéritiques, action que nous croyons pouvoir expliquer par son rôle hydrophilique.

L'huile de foie de morue est un moyen grossier et empirique d'administrer la cholestérine.

CONCLUSIONS

Nos conclusions sont les suivantes :

1° La formule chimique longtemps discutée semble, à l'heure actuelle, démontrée d'une manière satisfaisante;

2° La cholestérine possède une fonction *alcool* (CHOH). Donc elle peut donner des éthers. Et c'est cette fonction alcool qui lui confère ses propriétés;

3° Les procédés de dosages sont nombreux, mais le procédé colorimétrique de GRIGAULT est presque universellement adopté par tous les biologistes;

4° La cholestérine est excessivement répandue dans la nature, aussi la trouve-t-on partout où l'on veut bien la chercher.

Elle existe en très forte proportion dans les aliments dits cholestérinogènes (cervelle, abats en général, jaune d'œuf);

5° La cholestérine semble provenir de source purement exogène, c'est-à-dire alimentaire, et être mise en réserve par l'organisme qui peut l'utiliser secondairement dans ses réactions de défense;

6° Les cholestérines végétales se transforment en cholestérines animales;

7° La cholestérine possède, avant tout, un rôle antitoxique que l'on retrouve dans toutes ses manifestations, qu'il s'agisse du rôle antitoxique pur ou d'autres rôles (antihémolytique, bactéricide, immunisant, de protection cutanée, etc.);

8° Seule la cholestérine libre (grâce à son radical oxyhydrile OH) est antihémolytique;

9° On est en droit de se demander si la cholestérine n'est pas à la base de la propriété bactéricide des humeurs et si elle ne joue pas un rôle dans l'édification des anticorps;

10° La vitamine D ou antirachitique relève, sans aucun doute, d'une cholestérine;

11° Les rayons X détruisent la cholestérine. Nous savons que les tissus cancéreux sont bourrés de cholestérine, d'où application des rayons sur les tumeurs. Mais est-ce utile?

12° L'action bienfaisante des cures hydrominérales peut s'expliquer chez les hypercholestérinémiques (hépatiques, brightiques, gouteux, etc.) par une cure de décholestérinisation;

13° Le sulfate de Na est un agent puissant de décholestérinisation;

14° Mais si cette cure est bienfaisante chez les hypercholestérinémiques elle est, par le fait même, funeste chez les individus qui manquent de cholestérine (débilités, tuberculeux).

On comprend de même l'influence néfaste que peuvent avoir, chez les hypocholestérinémiques, les purgatifs cholagogues. Aussi beaucoup de mères de famille arrivent-elles à débilitier ainsi la santé de leurs enfants;

15° Comme les stérines végétales se transforment intégralement en cholestérine animale, il est matériellement impossible de donner un régime complètement privé de cholestérine;

16° La cholestérine s'unit à la saponine, à la digitonine, à la lysocithine, molécule à molécule, c'est-à-dire suivant la loi chimique des proportions définies. Elle n'agit donc pas comme catalyseur, uniquement par sa présence, et ceci doit détruire la théorie de GRIGAULT, qui veut qu'une petite quantité de cholestérine suffise pour exalter les moyens de défense de l'organisme. En thérapeutique, on doit donc employer des doses assez considérables de cholestérine. En conséquence, les injections de cholestérine, sous quelque forme que ce soit, sont absolument insuffisantes, quant aux doses, et doivent être remplacées par une alimentation riche en cholestérine (une simple cervelle de veau équivalant à au moins cinquante piqûres des meilleures spécialités).

VU :

Nancy, le 7 décembre 1933.

Le Président de Thèse,

H. ROBERT.

VU :

Nancy, le 7 décembre 1933.

Le Doyen,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 8 décembre 1933.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

Nous nous excusons de manquer à la tradition, en négligeant la partie bibliographique, mais nous avons estimé qu'il était préférable de la porter, sous forme de renvois, en bas des pages.

D'autre part, il faudrait un volume entier pour l'exposer d'une façon complète.

Citons simplement :

1° Les comptes rendus de la *Société Biologique*, depuis 1908 jusqu'à maintenant, où tous les tomes renferment des publications;

2° La thèse de VITTE (1), qui mentionne la bibliographie parue avant 1928;

3° La thèse de POLU (2), qui expose ce qui est paru ensuite.

(1) VITTE. Thèse méd., Bordeaux, 1928-29.

(2) POLU. Thèse méd., Nancy, 1931.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
DIVISION DU TRAVAIL.....	9
PREMIÈRE PARTIE : Étude chimique.....	11
<i>Propriétés physico-chimiques</i>	<i>11</i>
<i>Isomères et dérivés de la cholestérine.....</i>	<i>16</i>
Coprostérine	18
<i>Caractérisation chimique et biologique.....</i>	<i>18</i>
Microchimie	19
Réactions de coloration.....	21
<i>Dosages</i>	<i>25</i>
Dosage colorimétrique de GRIGAULT.....	28
DEUXIÈME PARTIE : Étude biologique.....	35
<i>Répartition de la cholestérine.....</i>	<i>35</i>
<i>Rôle antihémolytique.....</i>	<i>41</i>
<i>Rôle antitoxique.....</i>	<i>45</i>
<i>Rôle bactériolytique.....</i>	<i>49</i>
<i>Rôle immunisant.....</i>	<i>51</i>
<i>Cholestérine et vitamines.....</i>	<i>54</i>
<i>Hydrophilie</i>	<i>57</i>
<i>Rayons X et cholestérine.....</i>	<i>58</i>
<i>Origine exogène</i>	<i>60</i>
<i>Origine endogène</i>	<i>62</i>

TROISIÈME PARTIE : Étude clinique	73
PHYSIOLOGIE	73
PATHOLOGIE	75
<i>Dépôts locaux</i>	75
<i>Affections généralisées</i>	77
Maladies aiguës	77
Maladies chroniques	80
Tuberculose	83
QUATRIÈME PARTIE : Étude thérapeutique	89
Traitement de l'hypercholestérimie	90
Traitement de l'hypocholestérimie (tuberculose)....	95
CONCLUSIONS	101



